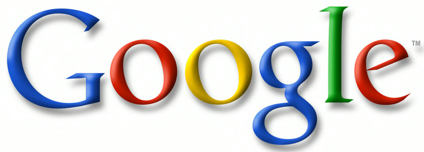


五八九

Immunität und Disposition

und ihre

experimentellen Grundlagen.

Immunität und Disposition

und ihre

experimentellen Grundlagen

Von

Dr. Martin Jacoby
Privatdozent an der Universität Heidelberg.

Mit zwei Curven und fünf Abbildungen im Text.

Wiesbaden.
Verlag von J. F. Bergmann.
1906.

Buchdruckerei Carl Ritter in Wiesbaden.

Inhalts-Verzeichnis.

Seite

Einleitung 1

Literatur 7

I. Die Immunisierungsmethoden 9
II. Die Antitoxine und Immunisierung mit Hülfe von Antitoxinen . 16
III. Die Toxine 20
IV. Zur Toxikologie der Toxine 23
V. Die Antikörperbildung als sehr verbreitete Reaktion 25
VI. Über die Reaktionen zwischen Antigenen (Antikörperbildung auslösenden Substanzen) und Antikörpern 27
VII. Über die Entstehung der Antikörper 42
VIII. Die Lysine und andere Cytotoxine 49
IX. Die Präzipitine 73
X. Die Agglutinine 82
XI. Die cytotropen Substanzen 85
XII. Die Fermente und Antifermente 85
XIII. Immunität gegen Stoffe von bekannter chemischer Konstitution . 94
XIV. Die Vererbung der Disposition und Immunität 98
XV. Über die verschiedenen Ursachen der Disposition und Immunität 100
XVI. Hinweis auf Beziehungen der Immunitätsvorgänge zur klinischen Medizin 104
XVII. Ehrlichs Hypothesen 104
XVIII. Metschnikoffs Phagozytenlehre 114
XIX. Die Immunisierungsmethoden der Praxis und die spezifische Behandlung von Krankheiten 117
XX. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Tuberkulose . 121
XXI. Die Behandlung der Lyssa 125
XXII. Die Schutzimpfung gegen die Pocken 129
XXIII. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Milzbrand . . 130
XXIV. Die Immunisierung bei Typhus, Pneumokokkenerkrankungen und Dysenterie 132
XXV. Das Diphtherie-Heilserum und die Prüfungsmethoden für die Heilsera 134

Zusammenfassung 138

Einleitung.

Man bezeichnet ein lebendes Wesen als immun gegenüber einer Schädlichkeit, wenn es durch sie weder dauernd noch vorübergehend geschädigt wird. Die Schädigung kann bei anderen Individuen entweder durch eine tiefgreifende Zerstörung des Protoplasmas oder nur durch geringfügige Veränderungen sich geltend machen, die aber sekundär zu Steigerungen oder Verminderungen der normalen Funktionen führen. Im allgemeinen wird die Immunität, welche ein Organismus in einer bestimmten Hinsicht besitzt, als eine geringere Reaktionsfähigkeit aufzufassen sein, immer werden wir die verminderte Fähigkeit eines Lebewesens, mit einem äusseren Agens zu reagieren, als eine Immunität gegenüber diesem Agens bezeichnen dürfen. Die Bezeichnung «Immunität» gibt also stets ein Urteil wieder über den Grad der Reaktion zwischen zwei Faktoren, einem Organismus und einem äusseren Agens. Wir sprechen nicht nur von Immunität, wenn diese Reaktion gleich Null ist, sondern auch wenn sie als gering zu bezeichnen ist, gering entweder im Vergleich mit der Reaktionsfähigkeit, welche zwischen Organismus und äusserem Faktor zu anderen Zeitpunkten bestanden hat oder im Vergleich zu der Reaktion des Agens mit anderen Organismen.

Die Definition der Immunität lässt sich ohne weiteres in eine Definition der Disposition umwandeln. Drückt Immunität die geringe Reaktionsfähigkeit eines Organismus für ein Agens aus, so besagt umgekehrt die Disposition, dass die Reaktionsfähigkeit eine hohe ist. Auch hier handelt es sich immer um relative Begriffe, indem man zwei Individuen oder dasselbe zu verschiedenen Zeitpunkten in seiner Reaktionsfähigkeit, also seiner Disposition gegenüber demselben Agens vergleicht. Immunität und Disposition gehören also eng zusammen, es kommt nur auf den Standpunkt der Betrachtung an. Sie unterscheiden sich gleichsam nur durch das Vorzeichen.

Die Reaktionen, von denen hier die Rede ist, erfolgen alle mit «lebender Substanz», also derart, dass eine Substanz oder ein Gemenge von Substanzen, die ihrerseits auch wiederum als Lebewesen organisiert sein können, in ein chemisch und physikalisch hoch kompliziertes System von Molekülen eintritt, ein System, das wir in seiner Gesamtheit als lebende Substanz bezeichnen.

Wie beobachten wir nun die Reaktionen der Organismen?

Einmal an den Funktionen der lebenden Substanz, die uns anzeigen, dass das System einem neuen Gleichgewichtszustand zustrebt. Oder wir bemerken, dass die äussere Substanz bei dem Zusammenbringen mit der lebenden Substanz sich verändert: wir können dann durch den Vergleich des Ausgangsmaterials mit den entstandenen Produkten uns ein Urteil über die Reaktion zwischen Organismus und äusserer Substanz bilden.

Wollen wir also einen Einblick gewinnen in den feineren Mechanismus einer Disposition oder Immunität eines Organismus gegenüber einer Substanz, so müssen wir nicht mehr und nicht weniger erfahren, als was die Pharmakologie zu erfahren wünscht. Wir müssen erforschen, was aus der Substanz in dem Organismus wird, wie sie auf die Funktionen des Körpers einwirkt und welche Änderungen in der Zusammensetzung desselben sie herbeiführt. Die Betrachtung der biologischen Probleme vom Standpunkt der Lehre von der Immunität und Disposition ist also eigentlich identisch mit der pharmakologischen. Auch das Ziel ist das gleiche. Auf der einen Seite das physiologische, durch das Studium der Reaktion der lebenden Substanz Einblick in ihren Bau und ihre Funktionen zu gewinnen, auf der anderen Seite das ärztliche, Wege zu finden, wie der geschädigte Organismus möglichst wieder in einen normalen Zustand versetzt werden oder wie er vor Schädigungen bewahrt werden kann.

Das Gebiet der Immunitätslehre lässt sich ebensowenig abgrenzen, wie die wissenschaftliche Pharmakologie über strenge Grenzen verfügt. Unendlich ist ja die Reihe der Substanzen, welche mit Organismen reagieren, ebenso unendlich die Reihe der Substanzen, welche nicht mit den Lebewesen in Reaktion treten. Und wir wollen uns gleich vergegenwärtigen, dass jeder Organismus, der ja als ein in gewissen Grenzen abgeschlossenes System anzusehen ist, nur so lange Bestand haben kann, als ihm nur ein begrenzter Kreis von Reaktionen zugemutet wird. Jedes Individuum muss also gegen die überwiegende Masse der Einflüsse, die von der umgebenden Aussenwelt ausgehen, immun sein, wenn es überhaupt bestehen bleibt. Es wird dem Untergang geweiht sein, wenn es mit Faktoren, welche in dem ihn umgebenden Milieu gegeben sind, so heftig reagiert, dass seine Existenz dadurch gefährdet wird. Die Immunität gegen eine grosse Zahl von Faktoren, aus denen das ihm umgebende Milieu sich zusammensetzt, ist also direkt die Vorbedingung für die Lebensfähigkeit eines jeden Lebewesens. Geht die Aussenwelt mit dem Individuum dauernd tiefgreifende Reaktionen ein, so ist das Leben unmöglich und würde dieser Einfluss sich schon während der Entwicklung geltend machen, so würde es überhaupt in dem betreffenden Falle garnicht zu der Entstehung eines ausgebildeten Organismus kommen.

Tatsächlich gehen ja auch stets und überall werdende Organismen zugrunde wegen ihrer Eigenschaft, zu viel Reaktionen einzugehen und der Tod der Individuen tritt ein, wenn entweder dem normalen Organismus neue, für ihn zu eingreifende Reaktionen zugemutet werden oder durch vorausgegangene Abänderung der Zusammensetzung des Organismus die Reaktionsfähigkeit des Individuums für die umgebenden, normalen Faktoren zugenommen hat.

Da nun jedes Lebewesen sich dauernd ändert, neue chemische Affinitäten gewinnt und alte verliert, so gewinnt und verliert es auch dauernd Formen der Immunität. Im strengen Sinne angeborene Immunität in diesem Sinne können wir eigentlich nur eine schon im Keime gegebene Immunität nennen, während wir alle Immunitäten, welche während der intra- und extrauterinen Entwicklung durch die allmähliche Änderung der Zusammensetzung des Organismus sich ergeben, als erworbene ansehen müssen.

Die Erfahrung ermöglicht es, Gruppen zu unterscheiden, in welche die Möglichkeiten, Immunität zu erwerben, sich einordnen lassen. Die erste Gruppe umgreift die Immunitäten, deren Entstehung durch die normale Entwicklung bedingt ist. In dieselbe Gruppe wären auf der anderen Seite einzuordnen die Fälle, in denen Immunität im Laufe des normalen Lebens verloren geht und Disposition erworben wird.

In einer zweiten Gruppe kann man eine Anzahl von Einflüssen vereinigen, unter welchen wir als die hervorragendsten die Krankheiten anführen möchten. Hier handelt es sich um die Verschiebungen der chemischen und physikalischen Zusammensetzung des Organismus, welche als Resultat aus der intensiven Reihe von Reaktionen hervorgehen, die bei ungewöhnlichen Einwirkungen der Aussenwelt auf den Organismus ausgelöst werden. Geht dabei das Individuum nicht zugrunde, so wird im allgemeinen ein in einigen Punkten verändertes Individuum resultieren, dessen Reaktionsfähigkeit sich geändert hat und welches daher gegen manches immun, also unempfindlich, gegen anderes disponiert, also empfindlich ist.

Die praktische Medizin hat natürlich für zahlreiche der ihr gestellten Aufgaben das Interesse, zu vermeiden, dass Individuen Dispositionen erwerben und namentlich dafür zu sorgen, dass gewisse Immunitäten erreicht werden. Als Wegweiser bei ihren Bemühungen werden die Methoden dienen, welche die Natur ohne das Dazutun der Menschen benutzt. So schliessen sich sinngemäfs alle von Ärzten ausgebildeten Methoden, künstlich Immunität herzustellen, den direkt in der Natur bei der Entwicklung des gesunden Organismus und namentlich beim Ablauf von Krankheiten beobachteten Vorgehen an.

Während aber eine Immunität, welche beim Ablauf einer Krankheit zurückbleibt, auch wenn es durchaus gesetzmäfsig geschieht, nicht

ein von irgend jemandem gewollter Zweck ist und selbstverständlich die etwa gesetzmäſsig auftretende bestimmte Form der Immunität kaum je die einzige Resultante der Revolution im Körper darstellen wird, wird es Ideal einer künstlichen Immunisierungsmethode sein, möglichst nur die gewünschte Immunität herzustellen, ohne sonst irgend etwas wesentlich im Organismus zu ändern.

Wir haben bisher zwar schon mit der grossen Zahl der möglichen Fälle von Disposition und Immunität gerechnet, aber noch nicht davon gesprochen, dass jede einzelne Immunität auch einen bestimmten Grad aufweisen kann. Nach der Art der chemischen und physikalischen Phänomene, zu welchen wir die Immunitätsphänomene zählen müssen, ist von vornherein anzunehmen, dass es sehr auf die Quantität des einwirkenden Faktors ankommen wird. Wenn in ein chemisches System ein neuer Faktor eintritt, so macht es für den schliesslichen neuen Zustand des Systems einen wesentlichen Unterschied, ob 1 X oder 10 X des neuen Faktors in Reaktion tritt. Haben wir nun zwei Individuen, von denen das eine leichter mit einem bestimmten Agens reagiert, das also ein reaktionsfähigeres System für die Reaktion mit ihm darstellt, so wird dieses Individuum relativ disponierter für das Agens sein, im umgekehrten Fall relativ immuner. Wir können uns den Fall a priori vorstellen, dass ein Agens für ein chemisches System ganz ohne Bedeutung ist, garnicht mit ihm reagiert, dann würde das eine absolute Immunität vorstellen, während wir uns a priori eine absolute Disposition nicht denken können, da man immer die kleinste Menge eines Faktors bestimmen kann, der in einem System Änderungen hervorzurufen imstande ist. Es handelt sich um die geläufigen Begriffe der Giftigkeit einer Substanz, nur von einem etwas veränderten Standpunkt aus betrachtet. Wohl kann man sich vorstellen, dass es absolut ungiftige Substanzen gibt, aber man kann sich keine absolut giftigen Körper denken. Nur eine scheinbare Ausnahme bilden Fälle, wie z. B. der, dass bereits die Einführung eines Milzbrandbazillus in den Körper unter Umständen genügt, um den Tod herbeizuführen.

Da es weniger schwierig ist, den Mechanismus eines Tieres zu überblicken, wenn seine Funktionen auf viele Organe und Gewebe verteilt sind, so können wir am besten bei höheren Tieren in das Wesen der Disposition und Immunität eindringen. Wir überzeugen uns bald, dass die Disposition und Immunität an ein bestimmtes Gewebssystem, ja unter Umständen an das eine zweier paariger Organe, z. B. an ein Auge geknüpft sein kann. (In gewissen Stadien erworbener Immunität.) Es gibt also innerhalb des Organismus gegenüber einer allgemeinen eine lokale Immunität.

Immer wird festzustellen sein, wo und wie beschaffene Angriffspunkte ein Gift in einem Organismus findet, welche Vorkehrungen ge-

troffen sind, um eine Substanz für das Individuum zu einer unschädlichen zu gestalten. Natürlich bestehen a priori sehr viele Möglichkeiten. Wir wollen uns das vergegenwärtigen durch die Konstruktion eines möglichst einfachen und mit allerlei willkürlichen Annahmen ausgestatteten Falles.

Als schematisches Gift wollen wir Baryumhydrat wählen, als Angriffspunkt in der Medulla oblongata eines Tieres vorhandene Schwefelsäure. Die Vergiftung soll zustande kommen, wenn Baryumhydrat und Schwefelsäure in der Medulla oblongata unter Bildung eines Niederschlages zusammentreffen. Die Vergiftung wird unterbleiben, also die Medulla oblongata sich als immun erweisen, wenn entweder zu wenig Baryumhydrat durch die Wände des Magen-Darmkanals resorbiert oder es durch Niere und Darm ausgeschieden wird, ohne in das Zentralnervensystem zu gelangen oder wenn in anderen Organen an gleichgültigen Punkten des Körpers Schwefelsäure das Baryumhydrat abfängt auf seinem Wege zum giftgefährdeten Organ, der Medulla oblongata. Bestehen nun diese oder ähnliche Schutzmafsregeln nicht, so wird immer noch der jeweilige Zustand der Medulla oblongata entscheidend sein, ob die Vergiftung einsetzt oder nicht.

Hier kann nun der Angriffspunkt, in unserem Schema die Schwefelsäure, ganz fehlen oder sie kann an unwesentlichen Teilen des Organs eingefügt sein. Schliesslich müssen natürlich auch beim Zusammentreffen am entscheidenden Punkt immer noch eine Reihe von Bedingungen erfüllt sein, damit die Reaktion zustande kommt. Auch wird es neben der physikalischen und chemischen Konstitution des Giftes stets noch auf seine Quantität ankommen.

Will man also z. B. einen Fall von erworbener Immunität analysieren, so hat man zu untersuchen, wieviel von dem Gifte vertragen wird, ob die Angriffspunkte im Organismus sich verschoben haben und ob Bedingungen, wie die Resorption, Zerstörung und Ausscheidung sich geändert haben.

Literatur.

Wichtige Arbeiten über Immunitätsfragen finden sich regelmäßsig in folgenden Zeitschriften:

Annales de l'Institut Pasteur.
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.
Archiv für Hygiene.
Hofmeisters Beiträge.
Zentralblatt für Bakteriologie.
Berliner klinische Wochenschrift.
Deutsche medizinische Wochenschrift.
Münchener medizinische Wochenschrift.
Wiener klinische Wochenschrift.

Die neue Literatur wird in folgenden Zentralblättern und Jahresberichten referiert:

Bulletin de l'Institut Pasteur.
Biochemisches Zentralblatt.
Zentralblatt für Bakteriologie.
Malys Jahresbericht für Tierchemie.

Erschöpfende Darstellungen zahlreicher Gebiete der Immunitätslehre bietet das Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, dessen 4. Band (1354 Seiten) ausschliesslich der Immunität gewidmet ist.

Metschnikoff hat seine Anschauungen über alle Fragen der Immunität in glänzender Darstellung in seinem Werke „L'Immunité dans les Maladies infectieuses", 1901 (auch deutsch in guter Übersetzung von J. Meyer bei Fischer-Jena) wiedergegeben, s. auch seinen Aufsatz im Handbuch von Kolle-Wassermann.

Pasteurs fundamentale Arbeiten findet man in den Comptes rend. de l'académie des sciences 1880 ff.

Jenners Entdeckung der Pockenschutzimpfung (1798) und ihre Geschichte s. bei Kübler, Geschichte der Pocken, Bibliothek Coler Bd. II.

Ehrlich hat viele seiner grundlegenden Vorstellungen in seinem Buche „Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus" 1885 schon angedeutet. Besonders wichtig waren dann seine Arbeiten in der „Deutschen medizinischen Wochenschrift" 1891 etc. über Ricin, Abrin etc., die unter anderen Fortschritten durch die Auffindung einer Wertbestimmungsmethode für Antitoxine die praktische Anwendung der Heilsera möglich machten. Sodann seine in den neunziger Jahren in der Zeitschrift für Hygiene erschienenen

Arbeiten über die Vererbung der Immunität, die zuerst die Frage in Angriff nahmen und auch heute noch alles wesentliche bieten, was über die Frage bekannt geworden ist.

Aus dem Jahre 1897 ist ein kleiner Aufsatz aus den „Fortschritten der Medizin“ bedeutungsvoll, weil Ehrlich hier den Reagensglasversuch zur Lösung von Immunitätsproblemen benutzt. Diese Methode, die vordem nur wenig benutzt war, wurde von dieser Arbeit Ehrlichs an eine der ergiebigsten Methoden der Forschung.

Ebenfalls 1897 veröffentlichte Ehrlich in seinem Büchlein „Die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums“ seine Seitenkettentheorie. (Jena, Verlag von G. Fischer). In seinen 1904 veröffentlichten „Gesammelten Arbeiten zur Immunitätsforschung“ sind die wichtigsten Arbeiten Ehrlichs und der in seinem Institut wirkenden Forscher zusammengestellt. Hier finden sich auch von Morgenroth und Neisser Anleitungen zu Experimenten über Hämolyse und Bakteriolyse.

Robert Koch hat die erste Mitteilung über seine Tuberkulinstudien 1890 auf dem internationalen medizinischen Kongress in Berlin gemacht. Seine Entdeckungen sind zumeist in der Deutschen medizinischen Wochenschrift veröffentlicht.

Behring teilte die Entdeckung des Antitoxins gegen Diphtherie in der Deutschen medizinischen Wochenschrift und in der Zeitschrift für Hygiene 1890 mit. Die neueren Forschungen Behrings finden sich in seinen Beiträgen zur experimentellen Therapie.

Buchners Arbeiten über die Alexine s. Archiv für Hygiene 1891 u. s. w.

Pfeiffers grundlegende Beobachtungen über spezifische Bakteriolyse s. Zeitschrift für Hygiene und Deutsche medizinische Wochenschrift 1894.

Gruber und Durhams Entdeckung der Agglutination der Typhusbazillen durch das Serum ist veröffentlicht München. mediz. Wochenschr. 1896.

Bordets Arbeiten über die bei der Bakteriolyse und Hämolyse tätigen Faktoren finden sich in den Annales de l'Institut Pasteur 1895 ff.

Kraus hat zuerst in der Wiener klinischen Wochenschrift 1897 die Präzipitinreaktion beschrieben.

In neuerer Zeit sind zahlreiche Bücher über die ganze Immunitätslehre und über einzelne Kapitel erschienen, die alle sehr lesenswert sind. Im einzelnen unterscheiden sich die verschiedenen Werke dadurch, dass sie entweder mehr dem theoretischen oder dem praktischen Bedürfnis dienen. Auch in Hand- und Lehrbüchern der praktischen Medizin und der Pathologie werden die Immunitätsfragen neuerdings immer eingehender und sachverständiger berücksichtigt.

I. Die Immunisierungsmethoden.

Als Einführung in das Studium der Immunität dient am besten eine Darstellung der Methoden, mit deren Hilfe man Tiere und Menschen künstlich immunisieren kann. Pasteur hat uns hier die Wege gebahnt. Obwohl nicht von Fach Mediziner, ging er zunächst in der Anordnung seiner Laboratoriumsversuche von den Erfahrungen der Ärzte aus, liess sich dann durch die Ergebnisse seiner Beobachtungen leiten und zeigte bald in seiner klassischen Behandlungsmethode der Lyssa, wie exakte Tierversuche sich auch für die praktische Medizin verwerten lassen.

Die allgemein anerkannte Tatsache, welche Pasteur als Grundlage für seinen Gedankengang benutzte, war die ärztliche Beobachtung, dass viele Infektionskrankheiten im Laufe von Jahren dasselbe Individuum nur einmal befallen. Wie jeder Arzt weiss, erkranken wenige Menschen, die einen Typhus und etwa sich anschliessende Rezidive überstanden haben, an der gleichen Krankheit später noch einmal. Diese Erkenntnis war namentlich in der Heimat der grössten Epidemien, in Asien bereits in früheren Jahrhunderten eine so allgemeine, dass man schon vor langer Zeit sich bemüht hat, sie für den Schutz der Menschen gegenüber epidemischen Krankheiten nutzbar zu machen. Um ein Beispiel anzuführen, so wusste man, dass eine Pockeninfektion vor einer zweiten Ansteckung mit Pocken schützt. Man impfte deshalb mit Absicht Menschen die Krankheit ein, in der Hoffnung, dass so eine leichte Form der Pocken die betreffende Person treffen werde und dafür eine Spontanerkrankung in Zukunft nicht mehr zu befürchten sein werde. Diese Schutzimpfungen hatten sicherlich nicht selten den gewünschten Erfolg. Die Methode war aber insofern gefährlich, als man nie sicher war, ob man durch die Impfung den Menschen nicht schwer schädigen oder sogar töten würde. Pasteur war sich vollkommen darüber klar, dass das Ideal einer experimentellen Schutzimpfung erst erreicht ist, wenn man Immunität durch eine unschädliche Vorbehandlung herstellen kann. Auch nach dieser Richtung lag in der Jennerschen Pockenimpfung eine aufmunternde Erfahrung vor. Pasteur sprach es direkt aus, dass er von Anfang an die Hoffnung hegte, durch planmäſsige Laboratoriumsversuche ähnliches zu erreichen, wie Jenner durch scharf-

sinnige Nutzanwendung zufälliger Beobachtungen erzielt hatte. Wenn Jenner die Menschheit vor den gefährlichen Pocken dadurch schützen konnte, dass er ihnen die harmlosen Kuhpocken einimpfte, warum sollten sich im Laboratorium nicht für andere Krankheiten ähnliche Verfahren entdecken lassen.

Seine ersten Erfolge hatte Pasteur[1]) bei einer Tierkrankheit, der sogenannten Hühnercholera. Es war ihm aufgefallen, dass die Mikroben, welche diese Seuche hervorrufen, wenn sie lange auf einem künstlichen Nährboden vegetiert haben, allmählich für die Hühner immer ungefährlicher werden, ihre Virulenz nach und nach einbüssen. Pasteur zeigte nun, dass Hühner, welche er durch Einimpfung derartig in ihrer Virulenz abgeschwächter Bakterien leicht krank gemacht hatte, dadurch immun gegen die vollvirulenten Bakterien auch in sicher tödlicher Dosis wurden.

Mit dieser einfachen Versuchsanordnung hatte Pasteur die Studien über Immunität auf den Boden des naturwissenschaftlichen Experimentes gestellt, indem er quantitative, messbare Bedingungen eingeführt hatte. Sofort erkannte er nun aber, dass man noch sicherere Erfolge erzielen kann, wenn man die schädliche Dosis allmählich steigert, d. h., wenn man die Tiere allmählich mit immer virulenteren Bakterien impft. Damit hatte er die Immunisierung durch schrittweise Steigerung der Dosis entdeckt und so eine Methode eingeführt, welche bis heute zum unentbehrlichen Rüstzeug der Immunitäts-Technik gehört.

Nachdem Pasteur so erwiesen hatte, dass die Immunität ein dankbares Objekt der Laboratoriumsforschung sein kann, wandte er sich sofort einem praktisch wichtigen Kapitel, der Milzbrandimmunität zu; auch hier kam er zum Ziel, nicht ohne wiederum neue Methoden und fundamentale Gesichtspunkte aufzufinden.

Toussaint[2]) hatte bereits bald nach Pasteurs Arbeiten über die Hühnercholera über erfolgreiche Versuche der Milzbrandimmunisierung berichtet. Seine Versuchsanordnung war eine unklar angelegte, wenn auch die spätere Entwickelung lehrte, dass Toussaint das richtige Gefühl für das Wesen der Immunitätsphänomene gehabt hat. Seine Beobachtung war die, dass man mit dem Blut von Tieren, die mit Milzbrand infiziert waren, nach Erhitzung auf 55 ^{0} andere Tiere immunisieren kann. Pasteur wies nach, dass diese Immunisierung lediglich eine Immunisierung durch Bakterien ist, welche durch die Wärme abgeschwächt sind, während in diesem Falle das Blut der infizierten Tiere ohne Bedeutung für das Zustandekommen der Immunität ist. Pasteur[3]) selbst fand als sicherste Methode der Milzbrandimmunisierung

[1]) Comptes rend. de l'acad. d. scienc. Bd. 90, p. 239 (1880).
[2]) Compt. rend. etc. Bd. 91, p. 135 (1880).
[3]) Compt. rend. etc. Bd. 91, p. 86 (1880) u. ff.

ein Verfahren heraus, welches wiederum auf der Benutzung von künstlich in ihrer Virulenz abgeschwächten Kulturen beruhte. Züchtete er nämlich die Bazillen auf künstlichem Nährboden bei 42—43°, so wurde ihre Virulenz eine immer geringere und er erhielt so eine ganze Serie von »Vaccins«, mit denen er die Versuchstiere immer widerstandsfähiger gegen Milzbrand machen konnte. Von erheblichem wissenschaftlichen, aber nicht minder praktischem Interesse waren aber auch Versuche über Virulenzsteigerung der Milzbrandbakterien. Es war lange bekannt, dass verschiedene Spezies und verschiedene Altersklassen derselben Spezies eine ganz verschiedene Empfindlichkeit gegen den Milzbrandbazillus besitzen. Pasteur führte nun den Nachweis, dass ebenso wie die geeignete Züchtung auf künstlichen Nährböden die Bazillen abschwächt, sie durch die Passage von Tier zu Tier, d. h. also gleichsam im Kampfe immer virulenter werden, sie gewöhnen sich an die Tiere. Die Bazillen, welche bei einer Infektion gesiegt haben, sind leistungsfähiger geworden; so kann man Kulturen gewinnen, die Tiere töten können, welche gegen andere Kulturen ganz unempfindlich sind. Seine Versuche über Milzbrandimmunität ergaben so sichere Resultate, dass sie in die Praxis Eingang fanden. Sie bewährten sich auch in grossen Versuchsreihen und wenn auch weitere kritische und ergänzende Studien zahlreicher Forscher das Verfahren modifiziert haben, so ist Pasteurs Methode doch bis heute die grundlegende geblieben.

Gleich im Anschluss an Pasteurs Milzbrand-Arbeiten wurden von Chauveau zwei Vorschläge gemacht, die interessant sind, wenn sie auch für die Frage der Milzbrand-Immunisierung nicht als besonders wichtig sich erwiesen haben.

Chauveau[1]) versuchte nämlich, ob man nicht das gleiche Resultat wie mit abgeschwächten Bazillen auch mit der Zuführung sehr kleiner Bazillenmengen erreichen könne. Für den Milzbrandbazillus bezweifelte Pasteur das sofort und wohl mit Recht, aber auf anderen Gebieten hat sich das Verfahren als gangbar erwiesen. Ferner versuchte Chauveau[2]) eine möglichst ungefährliche Immunisierung, indem er die zu immunisierenden Tiere mit Bazillen vorbehandelte, die auf 80° erhitzt waren. Da Pasteur von vornherein schon bei seinen Studien über die Hühnercholera es als das wahrscheinlichste hingestellt hatte, dass die Immunisierung durch chemische Stoffe erfolgt, die nicht an das Leben der Erreger gebunden sind, so erschien ihm sicherlich die Methode von Chauveau nicht prinzipiell unberechtigt; in der Tat hat dieses Verfahren auch später in der Technik der Immunisierung sich bewährt.

1) Compt. rend. Bd. 92, p. 844 (1881).
2) Compt. rend. Bd. 97, p. 1242 (1883).

Weitere Fortschritte von allgemeiner Bedeutung machte Pasteur[1]) bei der Immunisierung gegen den Rotlauf der Schweine, nachdem es ihm zunächst gelungen war, auch hier durch abgeschwächte Kulturen eine Immunität herzustellen. Auch hier erzielte er durch andauernde Tierpassagen eine Steigerung der Virulenz. Dabei war bemerkenswert, dass schliesslich eine hochgradige und nunmehr konstant bleibende Virulenz erreicht wurde. Unter Umständen gelang das mit Hülfe weniger Tierpassagen, sodass hier die Parasiten sich in wenigen Generationen bei ihren Wirten akklimatisiert hatten. Von besonderer Tragweite war eine Feststellung über die Virulenz derselben Kultur bei verschiedenen Tierarten. Wurde eine Kultur andauernd durch den Körper von Tauben geschickt, so wurde sie immer virulenter für Tauben, benutzte man an Stelle der Tauben Kaninchen, so erhielt man eine für diese Tiere virulente Kultur. Während aber die Taubenkulturen immer virulenter für die Schweine wurden, galt das umgekehrte für die Kaninchenkulturen, indem sie immer harmloser für die Schweine wurden. Eine neue Methode der Immunisierung war damit gegeben. Mit den Kaninchenkulturen konnten Schweine gegen die Taubenkulturen geschützt werden. Diese Versuche konnten zwar von hervorragenden Forschern, namentlich von Koch nicht ganz bestätigt werden, die prinzipiellen Feststellungen haben sich aber als begründet erwiesen.

Während Pasteur[2]) noch mit seinen Milzbrand- und Schweinerotlaufstudien beschäftigt war, nahm er bereits ein neues Immunitätsproblem in Angriff, die Hundswut, bei der er den grössten Erfolg erzielte. Gelang es ihm doch hier, mit einer bewundernswerten Sicherheit zahlreiche Menschen, die bereits infiziert waren, vom unausbleiblichen Tode zu retten. Die Umsicht, Sicherheit und Einfachheit, mit der er sich den Weg zur Lösung dieser schwierigen Aufgabe bahnte, kann als vorbildlich für jede medizinische Forschung gelten. Die Lyssa oder Rabies oder Hundswut ist bekanntlich eine Krankheit mit langer und im Einzelfall sehr wechselnder Inkubationszeit. Um damit zu experimentieren, war es zunächst nötig, die Inkubationszeit abzukürzen und konstant zu gestalten. Die Abkürzung der Inkubationszeit war nötig, um die Versuche nicht ins unendliche auszudehnen und nicht den Überblick über die Erfolge der Immunisierungen zu verlieren; die Konstanz der Inkubationszeit war wünschenswert, um entscheidende Kontrollversuche machen zu können. Pasteur fand nun heraus, dass man die Inkubationszeit bedeutend abkürzen kann, wenn man mit der virulenten Substanz des Centralnervensystems die Impfung direkt wieder in das Centralnervengewebe vornimmt. So kommt man nach mehreren

[1]) Compt. rend. Bd. 95. p. 1120 (1882).
[2]) Compt. rend. Bd. 92 u. ff., 1881—1885.

Tierpassagen schliesslich zu einer nur wenige Tage dauernden, für jede Tierart verschieden langen, aber für sie konstanten Inkubationszeit. Sie beträgt bei Kaninchen 7—8, bei Meerschweinchen 5—6 Tage. Wenn man nun vollvirulentes Rückenmark des Kaninchens unter aseptischen Bedingungen über Kali trocknet, so nimmt seine Virulenz allmählich ab und man kann mit den weniger virulenten Portionen gegen die giftigeren immunisieren. Diese Immunisierung brachte Pasteur bei Menschen, die von tollwütigen Hunden gebissen waren, während der Inkubationszeit zur Anwendung; seine Angaben haben allmählich in der ganzen Welt unbedingte Anerkennung gefunden. Pasteur legte sich auch sofort die Frage nach dem Wesen dieser Immunisierung vor. Es kann nicht verwundern, dass er nicht zu einer bestimmten Antwort gelangte, zumal man heute noch nicht den Erreger der Lyssa kennt. Pasteur vermutete, dass bei der Austrocknung eine Verminderung der Zahl der in ihrer Virulenz konstant bleibenden Erreger eintritt und nahm daher an, dass es vielleicht gelingen würde, auch durch die Anwendung sehr kleiner, allmählich steigender Dosen hochvirulenten Materials die Immunisierung zu erzielen. Diese Vermutung hat sich bestätigt. Ferner hat Pasteur mehrfach dem Gedanken Ausdruck gegeben, dass bei der Immunisierung wahrscheinlich bestimmte chemische Stoffe wirksam sind, deren Trennung von den Mikroorganismen möglich werden müsste. Diese Annahme hat später für verschiedene Gebiete der Immunitätslehre sich als begründet herausgestellt.

Als Chauveau Tiere mit Milzbrandkulturen immunisierte, die auf 80° erhitzt waren, haben ihn wohl auch solche Vorstellungen geleitet, ohne dass jedoch seine Versuche als beweisend angesehen werden können. Der Beweis gelang zuerst 1885 und 1886 den amerikanischen Forschern Salmon und Smiths[1]), welche Schweine mit Hülfe der löslichen Stoffwechselprodukte der Bakterien, die wir heute Toxine nennen, gegen die Infektion mit den lebenden Mikroorganismen immunisierten. Zahlreiche Forscher aus der Schule Pasteurs und Robert Kochs haben dann das Gleiche für viele pathogene Mikroorganismen nachgewiesen (Chantemesse, Roux, Chamberland, Brieger, Behring, Fränkel etc.)[2]). Um die wichtigsten Beispiele zu erwähnen, sei hier die erfolgreiche Immunisierung gegen den Diphtherie- und den Tetanusbazillus durch Roux, Brieger, Kitasato mit Hülfe der Kulturfiltrate besonders genannt.

---

1) Salmon, Mémoires sur le Choléra Hog (choléra des porcs), Reports of the commissioner of Agriculture 1885 u. 1886 und Salmon u. Smiths, Congr. d. Washington 1887 — referiert von Ducleaux, Annal. de l'Institut Pasteur 1887, Bd. II, p. 387.

2) Annales de l'Institut Pasteur und Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1887 u. ff.

Bald ergab sich aber, dass es auch Fälle gibt, in denen die löslichen Stoffwechselprodukte durchaus zur Immunisierung ungeeignet sind, wie das ja für die Hühnercholera schon Pasteur klar erkannt hatte. Besondere Bedeutung in dieser Richtung erlangte der Cholerabazillus. Für diesen Mikroorganismus ging aus den ausgezeichneten Arbeiten Pfeiffers[1]) mit Sicherheit hervor, dass auch hier die Immunisierung durch chemische Substanzen erfolgt, aber durch Stoffe, welche der lebende Bazillus nicht secerniert. Tötet man aber durch chemische Mittel die Cholerabazillen ab, so können auch die toten Bazillen noch die Immunität auslösen. Man nennt die hier in der Zelle vermuteten Stoffe die Endotoxine.

Nachdem man also in der zweiten Hälfte der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts erkannt hatte, dass die Bakterien lösliche Stoffe ausscheiden, welche giftig sind (Toxine), und wahrscheinlich damit identische, welche gegen die Bakterien immunisieren, so untersuchte man natürlich auch sofort, ob die Kulturfiltrate auch gegen die Giftwirkungen der Filtrate immunisieren und fand die Erwartungen bestätigt. Damit war wissenschaftlich ein gewaltiger Schritt vorwärts getan, da man hier Fälle hatte, in denen man mit chemischen Substanzen gegen chemische Stoffe immunisierte und also hoffen durfte, bei der weiteren Aufklärung auf die Hülfe der Chemie rechnen zu können.

Von solchen Gesichtspunkten aus sah sich Ehrlich[2]) 1891 in der Reihe der Pflanzengifte nach Substanzen um, gegen die hohe Grade von Immunität vielleicht erreichbar sein könnten und fand solche im Ricinussamen (Ricin), in der Jequiritybohne (Abrin). Man bezeichnet diese Stoffe, zu denen u. a. auch das Crotin, das Robin gehören, heute als Phytotoxine.

Einige Jahre später fand man solche löslichen Gifte, gegen die eine hohe Immunisierung gelang, auch im Drüsensekret von Tieren, namentlich Schlangen, und bezeichnet diese Stoffe als tierische Toxine.

Unser Verständnis der Immunität gegen diese Stoffe wäre sicher ein viel besseres, wenn man schon mit mehr Erfolg als bisher gegen Stoffe von bekannter chemischer Konstitution immunisieren könnte. Das leider sehr spärliche Material, das in dieser Hinsicht vorliegt, wird später zusammengestellt werden.

Bei den zahlreichen Bemühungen, Tiere gegen Bakterien und Gifte zu immunisieren, drängte sich den Forschern immer wieder die Frage auf, wie wohl Substanzen beschaffen sein müssen, damit eine Immunisierung gegen sie möglich sein kann. Aber man fand zwar zahlreiche Stoffe, gegen die eine Immunität nicht erreichbar war, aber eine

---

1) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 11.
2) Deutsche mediz. Wochenschr. 1891.

Gesetzmäſsigkeit konnte nicht aufgedeckt werden. Dass eine solche Gesetzmäſsigkeit mit Hülfe der chemischen Konstitution nicht entdeckt werden konnte, ist selbstverständlich. weil bis heute die Konstitution aller der Substanzen, gegen die eine Immunisierung am besten gelingt, gänzlich unbekannt ist. Nachdem man erkannt hatte, dass die Toxine oder die toten Bakterien gegen die lebenden Erreger immunisieren, war damit allerdings schon gesagt, dass es sich in jedem Falle um eine oder mehrere ganz umschriebene chemische Reaktionen zwischen einer von den Bakterien stammenden Substanz und Substanzen des Tierkörpers handeln muss, durch die eine Immunisierung zustande kommt.

Wollte man nun vorhersagen, ob dabei Immunität erreicht wird, so müsste man auch übersehen, in welchem Stadium diese Kette sich hintereinander auslösender Reaktionen abreisst. Dazu würde eine ganz intime Kenntnis des Zellstoffwechsels gehören; wir sind daher eben nie imstande, ohne Experiment zu wissen, ob bei der Behandlung eines Tieres mit einer Substanz eine Immunität, eine gesteigerte Disposition oder keine Änderung der Empfindlichkeit eintritt.

Eine weitere Frage ist nun die, ob bei der Immunisierung gegen ein Toxin das gesamte Molekül des Toxins in seiner Konstitution für die Immunisierung notwendig ist oder nur bestimmte Gruppen des Moleküls. Das letztere scheint der Fall zu sein, da Behring[1]) und Ehrlich[2]) gezeigt haben, dass man gegen Toxine auch mit Derivaten der Toxine immunisieren kann.

A priori ist es nun aber auch durchaus denkbar, dass die Molekularumlagerungen, welche den Zustand der Immunität gegen ein bestimmtes Gift herbeiführen, durch Substanzen herbeigeführt werden, die mit dem Gift, gegen das man immunisieren will, nicht das Geringste zu tun haben. Auch solche Erfahrungen liegen in der Literatur vor.[3]) Nach der ganzen Sachlage kann es nicht verwundern, dass die Erfolge hier bedeutend bescheidener sind. Denn wir müssen bedenken, dass wir bei der Iso-Immunisierung, wie wir die bisher besprochenen Methoden kurz nennen wollen, einen ziemlich genau vorgeschriebenen Weg innehalten können, während bei der Immunisierung mit irgend welchen Substanzen es ein besonders glücklicher Zufall ist, wenn ein erheblicher Effekt erzielt wird. Denn da wir so garnichts über die chemischen Umsetzungen bei der Immuni-

1) Zeitschr. f. Hygiene etc. 1890.

2) Wertbestimmung des Diphtherieheilserums 1897 (Jena, G. Fischer).

3) Dabei haben wir die direkte Immunisierung durch Antitoxine, auf die wir natürlich noch ausführlich zurückkommen, nicht im Sinn. S. Ehrlich u. Shiga, Berl. klin. Wochenschr. 1904. — Ferner kann man gleichzeitig durch zahlreiche Substanzen Vermehrung der Leukocyten und einen mäſsigen Grad von Immunität gegen viele Mikroorganismen herstellen. Diese Beobachtungen werden uns noch später beschäftigen.

sierung wissen, so ist die Möglichkeit, mit chemischen Substanzen diese Prozesse auszulösen und in Gang zu halten, natürlich sehr gering. Keineswegs darf aber aus der Geringfügigkeit der bisherigen Erfolge auf die Unmöglichkeit, auf derartigem Wege zu hohen Immunitäten zu gelangen, geschlossen werden. Die Ursachen des Misslingens sind eben hinreichend in unserer Unkenntnis begründet, es ist daher überflüssig, andere Ursachen zu suchen.

Wir haben schon gesehen, dass es durch Pasteurs Versuche möglich ist, einen zahlenmäſsigen Ausdruck der Grade der erworbenen Immunität zu gewinnen. Wir brauchen nur festzustellen, wie viel von einem Gift mehr nötig ist als beim normalen Tier, um einen bestimmten Effekt zu erzielen. Häufig benutzt man aus praktischen Gründen dazu als Maſs die geringste Dosis eines Giftes, welches ein Tier grade noch tötet und bezieht die Werte auf 1 Kilo Körpergewicht. Wenn also von einem Gift vor der Behandlung 1 mgr pro Kilo Kaninchen die tödliche Dosis war und es wird in einem Stadium der Immunität 100 mgr ohne Reaktion vertragen, so sagt man, das Tier ist mindestens gegen die 100fach tödliche Dosis immun.

In jedem einzelnen Falle muss besonders festgestellt werden, wann nach der Zufuhr der immunisierenden Stoffe die Immunität in die Erscheinung tritt. Gewöhnlich ist eine Latenz- oder Inkubationszeit vorhanden, dann erfolgt entweder allmählieh oder plötzlich das Auftreten der Immunität; sie kann dann verschieden lange behauptet werden und auch noch Schwankungen unterliegen. Selbst eine Immunität, die Jahre lang besteht, braucht deswegen nicht eine für das ganze Leben dauernde zu sein. Vielmehr kann nach Jahren noch eine Immunität ohne äussere Eingriffe wieder verschwinden.

II. Die Antitoxine und Immunisierung mit Hülfe von Antitoxinen.

Wir kommen jetzt zu einer ganz neuen Methode der künstlichen Immunisierung, welche von den bisherigen durchaus abweicht und zugleich von der grössten Bedeutung für die Kenntnis der Immunitätsphänomene ist. Im Jahre 1890 zeigte Behring[1]) in Gemeinschaft mit Kitasato, dass man die Immunität, die man bei Versuchstieren gegen Diphtherie- oder Tetanusgift, also gegen die Stoffwechselprodukte, welche diese Bakterien auf künstlichen Nährboden erzeugt haben, künstlich hergestellt hat, auf andere Tiere durch Einverleibung des Blutserums der immunisierten Tiere übertragen kann. Dieses Blutserum

[1]) Behring u. Kitasato, Deutsche medizin. Wochenschr. 1890, No. 49.

enthielt, wie sich leicht feststellen liess, keine Spur wirksamen Giftes, das etwa von der Immunisierung noch darin verblieben wäre. Es musste also im Tierkörper des immunisierten Tieres sich entweder aus den zugeführten Substanzen oder aus Substanzen des Tierkörpers oder aus beiden zusammen ein Stoff gebildet haben, welcher imstande ist, diese zu immunisieren.

Dadurch, dass Behring bewiesen hat, dass das Blutserum durch ein neues Moment immunisierend wirkt, hat er mit der Blutserum-Immunisierung eine neue Form der Immunität entdeckt. Mit Hülfe von Blutserum vorbehandelter Tiere hatte man schon vor Behring Immunität erzielt. So hatte Toussaint[1]) gegen Milzbrand mit dem auf 55° erhitzten Serum infizierter Tiere immunisiert, Richet und Hericourt[2]) gegen Kokken, namentlich aber Babes und Lepp[3]) gegen Lyssa mit dem Serum immuner Tiere. Besonders die Versuche von Babes waren anscheinend von ähnlichen Überlegungen wie die von Behring geleitet und sind auch später durchaus bestätigt worden. Behrings Experimente haben aber den Vorzug grösserer Übersichtlichkeit, weil es sich hier um die Immunisierung mit Hülfe der Toxine bekannter Bakterien handelt.

Behring[4]) selbst war schon in seiner durch scharfe Beobachtung und kritische Umsicht gleich ausgezeichneten, gemeinsam mit Nissen gefertigten Arbeit: »Über die bakterienfeindlichen Eigenschaften verschiedener Blutserumarten«, die auf Anregung von Koch entstanden war, zu dem Schluss gekommen: »Bei der Immunisierung gegen den Vibrio Metschnikoff von Meerschweinchen gelangen durch den Akt der Immunisierung Stoffe ins Blut, bezw. werden in demselben gebildet, welche den Vibrio Metschnikoff abzutöten vermögen; die Wirkung dieser bisher noch unbekannten Stoffe lässt sich auch in dem aus dem Blut gewonnenen Serum nachweisen.« Ähnliches beobachteten Charrin und Roger[5]), nämlich dass Pyocyaneusbazillen im Serum immunisierter Tiere verändert werden.

Über den immunisierenden Körper im Blutserum der gegen Diphtherie- und Tetanusgift immunisierten Tiere sei nunmehr einiges Tatsächliche berichtet. Zunächst handelt es sich um eine spezifisch-immunisierende Substanz, d. h. wenn das Blutserum von einem gegen Diphtherie immunisierten Tiere stammt, so kann man damit wieder gegen Diphtherie, aber nicht gegen Tetanusgift oder andere Gifte immunisieren. Dass es keine giftigen Eigenschaften hat, die an das

1) Compt. rend. de l'acad. Bd. 91, 1880.
2) Compt. rend. de l'acad. Bd. 107, 1888.
3) Annal. de l'Inst. Pasteur Bd. 3, 1889.
4) Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. 8, 1890.
5) Bull. de la Société de biolog. 1889.

immunisierende Gift erinnern, haben wir schon erwähnt, hinzufügen wollen wir jetzt, dass es mit dem Gift reagiert. Mischt man nämlich das immunisierende Blutserum eines immunisierten Tieres mit dem entsprechenden Gift, also Serum eines Diphtherie-immunen Tieres mit Diphtheriegift, so nimmt der Giftwert des Giftes ab und kann das Gift bei genügender Zuführung von Serum ganz entgiftet werden. Die chemische Natur des Giftes kennen wir allerdings ebensowenig wie die der mit ihm reagierenden Substanz im Serum, die man Antitoxin nennt, um anzudeuten, dass sie mit dem Gift, das man Toxin nennt, reagiert. Wegen der Unkenntnis der chemischen Konstitution der reagierenden Substanzen war der Beweis, dass Toxin und Antitoxin direkt mit einander reagieren, kein ganz einfacher; wir werden später besonders darlegen, wie man das im einzelnen bewiesen hat. Hier sei nur auseinandergesetzt, wie man überhaupt bei dem scheinbar so eindeutigen Sachverhalt dazu kam, diese Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin anzuzweifeln. Über die beiden Tatsachen, dass das Blutserum der immunisierten Tiere immunisierende Eigenschaften hat und ausserdem dem Gift, wenn man es mit ihm mischt, seine gefährlichen Wirkungen nimmt, war kein Zweifel möglich. Aber man sagte, Toxin und Antitoxin reagieren nicht miteinander, sondern nach der Mischung des Serums mit der Giftlösung hat man eine Flüssigkeit, in der beide Substanzen vorhanden sind. Bringt man nun dieses Gemisch in einen Tierkörper, so wirkt die Serumsubstanz, das Antitoxin in einer nicht näher zu charakterisierenden Weise auf die Zellen des Organismus ein, so dass diese befähigt werden, mit dem gleichzeitig zugeführten Toxin erfolgreich den Kampf aufzunehmen. Später werden wir sehen, dass diese komplizierte Annahme nicht nötig ist, weil die namentlich von Behring und Ehrlich vertretene Anschauung von der direkten Wirkung der Antitoxine auf die Toxine sich einwandsfrei beweisen lässt. Die Lehre von der Wirkung der Antitoxine auf die Zellen ist historisch von Interesse, weil sie zeigt, dass eine zu fanatische Begeisterung für eine sonst noch so berechtigte Hypothese, wie es die Cellularpathologie durch ihren heuristischen Wert ist, auf Irrwege führen kann. Wir können jetzt rückblickend uns überzeugen, dass es der Cellularpathologie nicht den geringsten Abbruch tut, wenn die im Blutserum vorhandenen Antitoxine direkt ohne Vermittlung der Zellen auf die Toxine wirken.

Man kann also durch Einfuhr von Antitoxin auch ein Tier immunisieren. Diese Immunisierung nennt man nach einer von Ehrlich vorgeschlagenen Nomenklatur im Gegensatz zu der Immunisierung mit Hilfe von Gift oder Giftderivaten, die man aktive Immunisierung nennt, passive Immunisierung, und spricht bei den eingetretenen Zuständen von aktiver und passiver Immunität.

Während nun bei der aktiven Immunisierung gewöhnlich ein Latenzstadium zwischen der Zuführung der immunisierenden Substanz und dem Auftreten der Immunität zu erkennen ist, tritt die Immunität nach Antitoxin-(Serum-)Zufuhr, also die passive Immunität, sofort ein, verschwindet aber im Gegensatz zu der aktiven auch verhältnismäfsig schneller. Während des Bestehens der passiven Immunität kann man im Blut der passiv immunisierten Tiere Antitoxin nachweisen, d. h. das Blut der Tiere entgiftet Toxin und vermag andere Tiere passiv zu immunisieren. Man nimmt daher allgemein und wohl mit gutem Grunde an, dass die passive Immunisierung wenigstens zu einem erheblichen Teil darin besteht, dass dem Tier Antitoxin ins Blut gebracht wird, welches Toxin entsprechend seiner Menge zu entgiften vermag. Damit kann natürlich die Frage nicht erledigt werden und es bleibt offen, ob solches dem Tier zugeführtes Antitoxin auch sonst noch im Körper gesunder oder kranker Tiere Wirkungen entfalten kann.

Beziehen wir aber zum mindesten einen wesentlichen Anteil der passiven Immunisierung auf das Vorhandensein des Antitoxins im Blut, so ist der Analogieschluss berechtigt, dass auch ein mehr oder weniger grosser Anteil der aktiven Immunität auf den Antitoxingehalt des Serums der aktiv immunisierten Tiere zurückzuführen ist. Natürlich gilt das nur für die Fälle von Immunität, in denen man Antitoxin bereits im Serum hat nachweisen können, während es für die übrigen eine offene und wissenschaftlich vorläufig ausser Diskussion stehende Frage darstellt.

Halten wir es nun schon bei der passiven Immunität keineswegs für bewiesen, dass sie gänzlich durch die Anwesenheit des Antitoxins im Blut erklärt werden kann[1]), so ist von einem solchen Beweis bei der aktiven Immunität noch weniger die Rede. Denn einmal ist es durchaus nicht gesagt, dass das Antitoxin, wenn es auch mit dem Toxin reagieren kann, unter den Bedingungen, die im kreisenden Blute gegeben sind, immer dazu in der Lage ist. Es gibt jedenfalls Fälle, bei denen die Tiere durchaus nicht immun sind, obwohl das Blut sehr viel Antitoxin enthält und das Gift sicher dieses antitoxinhaltige Blut passiert. Auf der anderen Seite ist es wahrscheinlich, dass auch die Zellen des Organismus bei der aktiven Immunisierung ihre Reaktionsfähigkeit mit dem Toxin ändern können. Das braucht nun allerdings keineswegs immer in dem Sinne zu sein, dass die Zellen unempfindlicher werden, vielmehr sprechen Tatsachen, wie die oben erwähnte, dass ein Tier bei hohem Antitoxingehalt des Blutes nicht immun zu sein braucht, dafür, dass bei der Immunisierung auch Überempfindlichkeit der Zellen auftreten kann, eine Annahme, für deren Berechtigung man experimentelle Stützen kennen gelernt hat. Immerhin gibt es doch auch Beobachtungen,

[1]) Cruveilhier, Annal. de l'Institut Pasteur 1905.

die zeigen, dass auch Zellen bei der aktiven Immunisierung immun werden können, es also eine erworbene celluläre Immunität gibt. Wir haben daher kein Recht anzunehmen, dass die aktive Immunität allein durch die Wirkung des im Blut auftretenden Antitoxins zustande kommt.

III. Die Toxine.

Wir haben in den vorigen Abschnitten die Toxine schon erwähnt, indem wir denjenigen Giften, gegen welche man immunisieren kann und welche bei der Immunisierung zum Auftreten von Antitoxinen führen, diesen Namen beilegten. Eine strenge Definition für den Begriff »Toxine« zu geben, ist leider nicht möglich, dazu fehlen an allen Ecken und Enden noch die nötigen Kenntnisse. Daher wollen wir versuchen, nach den verschiedenen Richtungen den Begriff zu umgrenzen. Historisch hat sich der Begriff so entwickelt, dass man beim Züchten von pathogenen Bakterien giftige Stoffwechselprodukte auffand, mit denen man wesentliche toxische Effekte, die den Bakterien zukommen, erreichen konnte. Als die wesentlichsten dieser Stoffwechselprodukte erkannte man dann allmählich sehr wirksame, in kleinster Menge vorhandene Substanzen, welche im allgemeinen schwer diffusibel sind, deren chemische Natur gänzlich unbekannt ist, was uns nicht wundern kann, da alle Vorbedingungen für die chemische Erforschung, hinreichendes Ausgangsmaterial und Reindarstellung, vorläufig gänzlich fehlen.

Diese Stoffe zeigten sich nun in vielen Fällen vortrefflich für immunisatorische Zwecke geeignet und gegen eine Reihe von ihnen gelang es, Antitoxine zu erzeugen. Wie weit soll man nun den Toxinbegriff ausdehnen? Zunächst ist es zweckmäſsig — und bei solchen Benennungen kann ja nur die Zweckmäſsigkeit entscheiden — verhältnismäſsig ungiftige Stoffwechselprodukte der Bakterien, nämlich krystallisierende, den Eiweissspaltungsprodukten nahestehende Substanzen, gegen die man auch bisher nicht oder nur in geringem Grade immunisieren kann, so lange auszuscheiden, bis sich nähere Beziehungen zu den übrigen Substanzen herausstellen.

Da viele der giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien Antikörper bilden, so wäre es das einfachste, wenn wir den Begriff Toxine für die Antikörper erzeugenden Substanzen reservieren könnten. Nun gibt es aber immunisierende, anscheinend den Antitoxin bildenden Toxinen sehr nahestehende Substanzen, welche keine Antikörper bilden. Eine Scheidung ist aber darum misslich, weil jeden Tag durch eine neue Methode der Immunisierung (andere Versuchstiere etc.) Antikörper aufgefunden werden könnten.

In der historischen Entwicklung hat sich also der Toxinbegriff aus dem Studium der giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien entwickelt. Später hat man auch bei höheren Pflanzen und in den Sekreten von Tieren Substanzen aufgefunden, welche sich in Bezug auf geringe Menge, hohe Wirksamkeit, Verhalten bei der Dialyse, starke Immunisationsfähigkeit, Antikörperbildung nicht von den bakteriellen Toxinen unterscheiden.

Doch bilden auch nicht die Antikörper bildenden Substanzen insofern eine abgegrenzte Gruppe, als nur giftige und daher überhaupt zum Immunisieren geeignete Substanzen Antikörper bilden, vielmehr erhält man auch gegen pflanzliche und tierische Substanzen, welche ziemlich ungiftig sind und bei denen daher ein immunisatorischer Effekt gar nicht Gegenstand der Beobachtung sein kann, hochwirksame Antikörper, d. h. das Serum der mit diesen Stoffen behandelten Tiere ist imstande, bei der Mischung mit der betreffenden Substanz wesentliche Eigenschaften derselben aufzuheben.

Wir können also die Toxine als Substanzen ansehen, denen vielfach die Fähigkeit der Antitoxinerzeugung zukommt und die in Bezug auf geringe Substanzmenge, häufig starke Wirksamkeit und immunisierende Eigenschaften eine gewisse Verwandtschaft mit giftigen Produkten der Bakterien aufweisen, soweit sie nicht selbst Bakteriengifte sind.

Von giftigen Bakterienprodukten hat man im allgemeinen zwei Gruppen kennen gelernt. Zunächst die Gifte, welche die Bakterien bei ihrem Stoffwechsel an die Nährböden abgeben, also gleichsam Sekrete oder Exkrete der Bakterien. Daneben kennt man sogenannte intracelluläre Toxine oder Endotoxine, welche von der lebenden Zelle nicht abgegeben werden, die aber beim Zerfall oder bei der künstlichen Zertrümmerung der Zelle aus ihr gewonnen werden können.

Lange Zeit hat man die Toxine, und das gilt für alle Toxine, für Eiweisskörper gehalten. Dieser Glaube ist auch schwer auszurotten, weil die Ursachen des Irrtums wenigen Forschern ganz klar sind und weil die Forschung nur behaupten kann, die Eiweissnatur der Toxine wäre nicht erwiesen, aber nichts darüber aussagen kann, welche Konstitution die Toxine haben. Ein objektiver Standpunkt muss einfach gestehen, dass wir darüber nichts wissen. Wenn man immer wieder behauptet, Toxine seien Eiweisskörper oder eiweissähnliche Substanzen, so scheint mir doch mal die Erörterung notwendig, welche Eigenschaften eigentlich eine Substanz haben muss, damit wir ihr Eiweissnatur zusprechen können. Nach unseren heutigen Kenntnissen sind Eiweisskörper hochmolekulare Substanzen, die aus einer Reihe Amidosäuren und einigen anderen chemischen Gruppen aufgebaut sind, welche durch charakteristische Bindungen mit einander verkuppelt sind. Zum sicheren

Nachweis der Eiweissnatur einer Substanz würde gehören, dass man Amidosäuren aus ihr abspalten kann, wahrscheinlich wird die Zugehörigkeit zu den Eiweisskörpern, wenn gewisse Farbenreaktionen, wie die Biuretreaktion oder die Millon'sche Reaktion vorhanden sind, die einen Hinweis auf bestimmte Atomgruppierungen oder Bindungen bedeuten, die bei Eiweisskörpern vorkommen.

Amidosäuren aus den Toxinen abzuspalten, ist aber nicht möglich, weil die verfügbaren Toxinmengen zu gering sind. In der Beziehung würden die Farbenreaktionen günstigere Verhältnisse bieten, weil sie wegen ihrer Feinheit schon bei sehr geringen Substanzmengen positiv ausfallen. Aber nun ergibt sich eine neue Schwierigkeit. Die Fundstätten der Toxine, die Bakterien- oder Pflanzenextrakte, sind Substrate, welche indifferente Eiweisskörper enthalten, die mit den Toxinen nichts direkt zu tun haben. Von diesen Eiweisskörpern sind die Toxine aus methodischen Gründen nur schwer und häufig nur unvollkommen zu trennen. Daher kommt es, dass man nicht selten noch bei Toxinpräparaten, welche bereits von der Hauptmasse des anhaftenden, indifferenten Eiweisses befreit sind, die Farbenreaktionen findet. Man bedenke aber, dass diese Eiweissreaktionen bei zweckmäfsiger Behandlung der Toxinpräparate allmählich abnehmen, die Giftigkeit aber unverändert bleibt. So wird daher wohl die einfachste Deutung in diesen Fällen sein, dass die kümmerlichen Eiweissreaktionen auf anhaftendes Eiweiss und nicht auf die Toxine zurückzuführen sind.

Die Anhänglichkeit an die Vorstellung, alle biologisch bedeutsamen Substanzen müssen Eiweisskörper sein, ist aber vielfach eine so grosse, dass man sogar versucht, sich über Befunde hinwegzusetzen, wie den Nachweis von hochwirksamen Toxinen ohne jede Eiweissreaktion. Da hat man folgendermafsen geschlossen: Die Substanzmenge der Toxine ist äusserst gering, unsere Eiweissreagentien erfordern immer eine bestimmte Menge Substanz und für so kleine Mengen reichen die Reaktionen nicht aus. Das wird man ohne weiteres unterschreiben können. Nur wird man daraus nicht folgern können, die Toxine sind Eiweisskörper, sondern die chemische Natur der Toxine ist unbekannt, ihre Eiweissnatur, für die eine aprioristische Wahrscheinlichkeit keineswegs vorliegt, ist durch keine Beobachtung gestützt.

Wir haben nun einen Punkt noch besonders zu besprechen, nämlich die Schwierigkeit, die Eiweisskörper und die Toxine bequem von einander zu trennen. Tatsache ist zunächst, dass bei Manipulationen, wie Dialyse, Aussalzung, Alkoholfällung und ähnlichen Methoden, mit denen man sowohl Eiweisskörper wie Toxine zu isolieren versucht, manche Eiweisskörper sehr hartnäckig in die gleichen Fraktionen wie die Toxine gehen. Ferner werden Toxine bei Eingriffen, wie Siedehitze, längerer Alkoholbehandlung oft unwirksam, also bei Behandlungen, bei denen die Eiweiss-

körper koaguliert werden. Wenn wir nun für dieses parallele Verhalten die Gründe aufsuchen, so finden wir sie am ehesten noch in der colloiden Natur, welche die meisten Eiweisssubstanzen mit den meisten Toxinen gemeinsam haben. Allerdings muss betont werden, dass es Colloide gibt, denen die Eigenschaften abgehen, die den Eiweisskörpern und den Toxinen gemeinsam sind.

Alle die hier berührten Eigenschaften stehen vielleicht im Zusammenhang mit der Colloidnatur der Toxine. Dass die Toxine zu den Colloiden gehören, kann mit einiger Wahrscheinlichkeit, keineswegs mit Sicherheit aus ihrer schweren Dialysierbarkeit erschlossen werden. Es ist aber noch nicht entschieden, dass die Dialysierbarkeit einer Substanz davon abhängt, wie gross die Moleküle sind und ob sie wirklich oder nur scheinbar gelöst sind. Wie dem aber auch sei, jedenfalls sind die Trennungsmethoden für »Colloide« im Verhältnis zu der grossen Zahl nahestehender Stoffe dieser Gruppe, die in der Natur vorkommen, noch ziemlich mangelhaft entwickelt. Das erklärt genügend, warum die Trennung der Toxine von begleitenden Eiweisssubstanzen oft besondere Kunstgriffe erfordert; die gleichen Schwierigkeiten sind ja zu überwinden und die gleichen Missverständnisse haben lange obgewaltet in der Frage der Beziehung der Fermente zu den Eiweisskörpern.

Einen neuen Weg, etwas über die physikalische und chemische Natur der Toxine zu erfahren, haben Arrhenius und Madsen[1]) eingeschlagen, indem sie die Schnelligkeit der freien Diffusion der Toxine mit der Diffusionsgeschwindigkeit von Salzen und Antitoxinen verglichen haben. Dabei stellte sich heraus, dass die Toxine wesentlich langsamer als die Salze, aber schneller als die Antitoxine frei diffundierten, woraus der Wahrscheinlichkeitsschluss mit aller Reserve gestattet ist, dass ihr Molekulargewicht zwischen dem der Salze und dem der Antitoxine zu suchen ist.

IV. Zur Toxikologie der Toxine.

Da die Immunität und Antikörperbildung, welche durch Toxine ausgelöst wird, einen Teil der Gesamtreaktion dessen ausmacht, was das Toxin im Organismus anrichtet, so müssen natürlich auch Beobachtungen über den feineren Mechanismus der Giftwirkungen der Toxine für die Immunitätslehre von Bedeutung sein. Wir können hier nur einige besonders wesentliche Fragen dieser Art besprechen. Man hat studiert, wie die Toxine auf die einzelnen Organe des Körpers wirken. Die anatomische Betrachtung zeigt, dass die Toxine zumeist polytrop sind, d. h. in sehr vielen Organen Veränderungen hervorrufen

[1]) Festschrift zur Eröffnung des Serum-Instituts, Kopenhagen 1902.

können. Nach der intravenösen Injektion sind viele Toxine sehr schnell aus dem Blut verschwunden.[1]) In der Hauptsache scheint das durch die Aufnahmefähigkeit der Organe bedingt zu sein. Daneben könnte ja allerdings Gift im Blut bleiben und sich nur dem Nachweis entziehen. Besonderes Interesse hat die Toxinwirkung auf das Auge, weil man hier die Veränderung des Organs direkt am lebenden Tier beobachten kann. Ehrlich[2]) fand, dass das Auge für das Abrin, das Toxin aus der Jequirithibohne besonders empfindlich ist, aber bei allmählicher, vorsichtig steigernder Behandlung mit dem Gift gegen dasselbe schon zu einer Zeit immun wird, in der der übrige Körper, speziell das andere Auge noch nicht immun ist.

Einer genauen Analyse sind besonders solche Giftwirkungen zugänglich, die sich an überlebenden Organen oder Zellen des Organismus äussern. Das sind besonders die Wirkungen auf das Blut, und zwar auf die roten und die weissen Blutkörperchen. So kennt man Bakteriengifte, die rote Blutkörperchen zerstören, sie auflösen, z. B. das Staphylolysin[3]), ein Toxin, das die Staphylokokken bilden, das Tetanolysin[4]), welches von dem Tetanospasmin, das auf das Zentralnervensystem wirkt, verschieden ist. Ebenfalls auf die roten Blutkörperchen wirken die Giftsekrete der Schlangen[5]), der Spinnen[6]) und Kröten[7]), die Phytotoxine[8]), giftige Produkte aus Pflanzen, wie das Ricin, Abrin und Krotin. Diese Giftwirkungen kannte man zumeist schon, bevor man die Zugehörigkeit dieser Stoffe zu den Toxinen erkannt hatte. Auch Bakterientoxine, welche die weissen Blutkörperchen zerstören, hat man entdeckt, besonders gut studiert ist das Leukocidin, das v. d. Velde[3]) unter den Stoffwechselprodukten des Staphylokokkus aufgefunden hat.

Hans Meyer und Ransom[9]) haben durch eine erschöpfende toxikologische Analyse für das Tetanustoxin den Nachweis führen können, dass dasselbe vorzugsweise auf dem Nervenwege zum Zentralnervensystem gelangt. Genau die gleichen Befunde hatten im Anschluss an Beobachtungen von Pasteur früher di Vestea und Zagari[10]) für

[1]) Decroly u. Ronse, Archives de Pharmakodynamie, Bd. VI.

[2]) Deutsche medizin. Wochenschr. 1891.

[3]) v. d. Velde, La cellule Bd. X.

[4]) Ehrlich, Berl. klin. Wochenschr. 1898 u. Madsen, Zeitschrift für Hygiene Bd. 32. (1899) u. Annales de l'Institut Pasteur 1899. — Archenius u. Madsen, Zeitschr. f. physikal. Chemie 1903.

[5]) Literatur in den Arbeiten von Kyes u. Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1902—1904.

[6]) Sachs, Hofmeisters Beitr. Bd. 2 (1902).

[7]) Pröscher, Hofmeisters Beitr. Bd. 2 (1902).

[8]) Literatur bei Jacoby, Biochem. Zentralbl. Bd. 1, (1903).

[9]) Festschr. f. Jaffé 1900 u. Schmiedebergs Archiv Bd. 49 (1903).

[10]) Giorn. internaz. d. scienze mediche IX (1887) referiert von Ducleaux Annal. de l'Inst. Pasteur Bd. I (1887) und la transmission de la rage sur la voie nerveuse, Annal. de l'Institut Pasteur Bd. III (1889).

das Virus der Lyssa beschrieben. Jedoch ist es bei der Lyssa nicht sicher, ob die Toxine oder der lebende Mikroorganismus auf dem Wege der Nerven wandert.

Man hat bei vielen Toxinen beobachtet, dass zwischen dem Zeitpunkt der Einverleibung bis zum ersten Auftreten sichtbarer Symptome eine ziemlich lange Inkubationszeit liegt. Beim Tetanusgift ist ein Teil dieser Zeit nötig, um das Gift an den Ort seiner Wirkung, das Zentralnervensystem, zu befördern. Jedoch fällt die Inkubationszeit auch dann nicht immer fort, wenn Gift und zu vergiftendes Organ, also z. B. das Auge oder die roten Blutkörperchen direkt in Berührung gebracht werden. An verzögerter Fixierung scheint es nicht zu liegen, da auch bei längerer Inkubationszeit sofort das Gift an die Zellen verankert wird. Von Interesse ist, dass die Inkubationszeit in diesen Fällen sich durch die Grösse der Dosis abkürzen lässt, was nach physikalisch-chemischen Erwägungen zu erwarten ist. Aus Versuchen der neuesten Zeit, besonders von Morgenroth[1]) ist abzuleiten, dass die engere Verfestigung an die Zelle unter dem Einfluss von Fermenten stattfindet. Diesem Faktor ist es wohl zum Teil zuzuschreiben, dass bei einigen Toxinen akute Wirkung eintritt, bei anderen eine gewisse Inkubationszeit innegehalten wird.

V. Die Antikörperbildung als sehr verbreitete Reaktion.

Wir haben gesehen, dass bei der Immunisierung gegen gewisse Bakteriengifte, wie Behring entdeckt hat, im Blut die sogenannten Antitoxine auftreten, also Stoffe, mit deren Hülfe man durch Übertragung des Serums von Tier zu Tier die Immunität bis zu einem gewissen Grade übertragen kann. Daneben hat das antitoxische Serum die Eigenschaft, die Wirkung der Toxine zu beeinträchtigen, indem die Toxine bei genügendem Zusatz von antitoxischem Serum ihre giftige Wirkung auf den Tierkörper verlieren.

Nach der Entdeckung des Diphtherie- und des Tetanus-Antitoxins[2]) hat sich die Zahl der aufgefundenen Antitoxine bald beträchtlich vermehrt. Ehrlich[3]) entdeckte Antitoxine gegen die hochgiftigen Toxine, die sich aus höheren Pflanzen gewinnen lassen, Calmette[4]) u. a. fanden bei der Immunisierung gegen tierische Gifte, wie das Gift der Schlangen, wirksame Antikörper.

[1]) Zeitschr. f. Hygiene Bd. 48 (1904).
[2]) Behring u. Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890.
[3]) Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
[4]) Calmette und Phisalix u. Bertrand, Société de Biologie 1894. S. auch Calmette, Le venin des serpents, Paris 1896.

Sehr erleichtert und vertieft wurden die Antikörperstudien als zuerst Pfeiffer[1]) zeigte, dass die Einwirkung des Serums auf die giftigen Substanzen direkt dem Auge sichtbar werden kann, indem er nachwies, dass Bakterien durch entsprechende Immunsera aufgelöst werden. Gruber und Durham[2]) zeigten dann, dass unter Umständen Bakterien durch die Sera in eigentümlicher Weise zusammengeballt, agglutiniert werden, Belfanti und Carbone[3]) und Bordet[4]) lehrten auch die Blutkörperchen als Gift verwerten und Sera zu gewinnen, welche die entsprechenden Blutkörperchen auflösen.

Von grosser Tragweite erwies sich die Entdeckung Ehrlichs[5]) u. a., dass die Sera der immunisierten Tiere auch die Giftwirkungen verhindern, welche einige Toxine, wie das Ricin, Abrin, Schlangengift etc. auf isolierte tierische Zellen ausüben.

Da manche Antikörper im Reagensglas mit den zur Antikörperbildung führenden Substanzen sichtbare Reaktionen eingehen, ist es möglich, das Auftreten von Antikörpern im Blut auch dann nachzuweisen, wenn es sich um wenig giftige Substanzen handelt, bei denen also von der Herstellung einer Immunität nicht gesprochen werden kann.

Hier wären zunächst, gleichsam als Übergang zu den später zu besprechenden Substanzen die Fermente zu nennen. Fermentlösungen haben allerdings eine gewisse Giftwirkung, gegen die man auch, wie zuerst Hildebrand[6]) nachwies, immunisieren kann. Ob jedoch die Giftwirkung dem eigentlichen Enzym zukommt oder nur Begleitsubstanzen, durch welche die Enzyme verunreinigt sind, lässt sich schwer entscheiden. Von grossem Interesse ist nun aber, dass es schon Hildebrand und später v. Dungern[7]), Morgenroth[8]) u. a. gelang, bei der Vorbehandlung von Versuchstieren mit Enzymen Sera zu erhalten, welche imstande sind, die Wirksamkeit der Enzyme aufzuheben, also z. B. bei der Vorbehandlung einer Ziege mit dem Labenzym ein Serum, welches die labende Wirkung des Enzyms gegenüber der Milch verhindert.

Es zeigte sich ferner, dass in zahlreichen tierischen und pflanzlichen Geweben Stoffe vorhanden sind, nach deren Einverleibung in den Tierkörper das Serum der Tiere neue Eigenschaften gewinnt. Ganz allgemein kann man sagen, dass das Serum derartiger Versuchstiere mit den be-

[1]) Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene, 1893 u. 1894.

[2]) Gruber u. Durham, München. medizin. Wochenschr. 1896.

[3]) Giorn. d. R. Acad. di med. di Torino 1898. (Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo.

[4]) Annales de l'Institut Pasteur 1898 (Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné.

[5]) Fortschritte der Medizin 1897.

[6]) Virchows Archiv Bd. 131.

[7]) München. mediz. Wochenschr. 1898.

[8]) Zentralbl. f. Bakteriologie 1899 u. 1900.

treffenden, zur Vorbehandlung benutzten Substanzen Niederschläge gibt.[1] In diesen Niederschlägen kann man Bestandteile des Serums, wie solche der Immunsubstanzen oder Antigene, wie wir die zur Antikörperbildung führenden Substanzen zusammenfassend bezeichnen können, nachweisen. Inwiefern bei dieser Reaktion die Eiweisssubstanzen beider reagierender Faktoren die Anteile sind, welche direkt in Reaktion treten, wird später besonders abgehandelt werden.

Unter den zahlreichen Antikörpern, die wir in einem allgemeinen Überblick soeben kennen gelernt haben, wollen wir gleich hier schon zwei Gruppen besondere Aufmerksamkeit zuwenden, nämlich den Antikörpern, welche im Blut von Tieren auftreten, die mit roten Blutkörperchen oder mit Bakterien vorbehandelt waren. In dem einen Fall erhält man ein Serum, welches rote Blutkörperchen löst, in dem andern ein Serum, welches Bakterien löst. In beiden Fällen sehen wir also durch die Vorbehandlung der Tiere im Serum Substanzen auftreten, welche Zellen zu zerstören geeignet sind. Zellen können aber auch durch Toxine zerstört werden und es steht nichts im Wege, die zellenzerstörenden, immunisatorisch erzeugten Antikörper auch als Toxine aufzufassen. Dass diese Auffassung nicht eine unfruchtbare ist, geht daraus hervor, dass man auf dem gleichen Wege, wie man stets gegen Toxine immunisiert, auch gegen diese Toxine, die ihrer Entstehung nach selbst Antikörper sind, wieder Antikörper hat herstellen können. Spritzt man nämlich die Sera, welche Blutkörperchen oder Bakterien zerstören, geeigneten Versuchstieren ein, so gelangt man bei zweckmäfsigem Vorgehen zu Seris, welche imstande sind, die zellschädigenden Eigenschaften der ersten Sera zu verhindern. Diese nahe Beziehung zwischen Toxinen und Antitoxinen, die also nur Toxine oder Antitoxine je nach der Art sind, in der wir grade die Dinge im Augenblick betrachten, wird uns später bei der Darstellung der Reaktionen zwischen Zellen, Toxinen und Antitoxinen noch von grosser Bedeutung sein.

VI. Über die Reaktionen zwischen Antigenen (Antikörperbildung auslösenden Substanzen) und Antikörpern.

Wir haben uns schon früher vorläufig für die Ehrlich-Behringsche Auffassung ausgesprochen, dass die Antitoxine direkt auf die Toxine wirken. Jetzt wollen wir die Stützen für diese Ansicht zusammenstellen. Heute, da wir ein grosses Material von Beobachtungen übersehen, muss man sagen, dass zwar die Vermutung von Ehrlich und

[1] Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1897, Bordet u. Tschistowitsch, Annal. de l'Institut Pasteur 1899.

Behring, nach der die Antitoxine direkt auf die Toxine wirken, sich als richtig erwiesen hat, dass aber der Beweis erst an geeigneteren Objekten erbracht werden konnte, als es die zuerst bekannten Antitoxinwirkungen waren. Wenn man gegen die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin anführte, die beiden Substanzen befänden sich nebeneinander in der Flüssigkeit, aber das Antitoxin wirke nur auf die Zellen, die erst das Toxin unschädlich machen, so war das zwar eine unwahrscheinliche Annahme, die aber doch auf besondere Widerlegung Anspruch machen durfte. Auch die Tatsache, dass eine ganz bestimmte Quantität des Serums nötig ist, um der Wirkung des Giftes entgegenzuwirken, würde nicht für die direkte Wirkung auf das Toxin sprechen, da ja auch eine bestimmte Menge Antitoxin nötig sein könnte, um in den Zellen die erforderlichen Umwandlungen hervorzurufen. Einen erheblichen Schritt vorwärts kam man — und das ist namentlich Ehrlichs[1]) Verdienst —, als man sich überzeugte, dass auch die Wirkungen von Toxinen, die wie das Schlangengift, das Ricin, das Krotin etc. auf isolierte Zellen wirken, nicht eintreten, wenn man das Gift vorher mit dem entsprechenden Immunserum mischt. Ausgeschlossen war nunmehr wenigstens, dass das Antitoxin erst in verschiedenen Organen komplizierte Stoffwechselprozesse in Gang setzen müsse. Zellneubildungsphänomene konnten nicht mehr angenommen werden. Höchstens war bei oberflächlicher Beurteilung der Versuche noch möglich, zu sagen, Toxin und Antitoxin treten ja auch hier mit so komplizierten Gebilden wie eine rote Blutzelle es ist, in Beziehung und wer bürgt dafür, dass nicht auch hier das Antitoxin nur auf dem Umweg über die Zelle auf das Toxin einwirkt. Nun liess sich aber zeigen, dass die Toxine zunächst nur mit dem Stroma der Zellen reagieren, also zwar mit wesentlichen Teilen, aber eben nur mit Teilen der Zellen und dass auch diese Reaktion durch das Antitoxin verhindert wird. Dann beobachtete Morgenroth[2]), dass auch die Milch nicht mehr durch Lab gerinnt, wenn Antilab hinzugesetzt wird. Also Zellen sind überhaupt nicht nötig zur Wirkung der Antikörper, auch nicht Stromata von Zellen. Es konnte sich also nur noch um einfache, chemische und physikalische Beziehungen handeln. Das heisst, die Struktur von Zellen und die Fähigkeit der Zellen, sich zu teilen und so neue Zellen zu bilden, die

[1]) Fortschritte der Medizin 1897, siehe auch Kanthack, Journ. of Physiologie 1896; ferner beobachteten das gleiche: Camus und Gley (Archiv de Pharmakodyn. Bd. V, 1899) und Kossel für das Toxin des Aalserums und sein Antitoxin, Morgenroth für das Krotin, Ehrlich für das Tetanolysin (Berl. klin. Wochenschr. 1898), für das Cobragift Stephens u. Myers (Journ. of Pathol. and Bakter., Bd. III, 1898), Denys und v. d. Velde für das Leukocidin (La Cellule, Bd. XI), Hausmann für das Abrin, Sachs für das Spinnengift, Pröscher für das Krötengift (Hofmeisters Beitr., Bd. II, 1902) u. a. m.

[2]) Centralbl. f. Bakteriol., Bd. 26, 1899.

Eigenschaft der Zellen, aus zugeführtem Material neue Substanzen zu bilden, konnten hier nicht in Betracht kommen. Auf anderem Wege begründeten Martin und Cherry[1]) die direkte Beeinflussung des Toxins durch das Antitoxin. Sie fanden für das Schlangengift, dass es eine bestimmte Membran-Art leicht passiert, das Antitoxin aber zurückgehalten wird. Mischten sie vorher Toxin und Antitoxin, so war im Filtrat kein Toxin nachweisbar. Das Toxin musste also unter dem Einfluss des Antitoxins sich verändert haben.

Dagegen liessen sich nicht ohne weiteres die näheren Beziehungen der Reaktion entscheiden. Man hat drei Faktoren, die in Frage kommen: Toxin, Antitoxin und als dritten den Organismus oder die Blutzellen oder das Stroma oder die Milch oder sonstwie einen zu verändernden Körper. Wie konnte nun entschieden werden, wie die drei Faktoren mit einander reagieren? Rein schematisch sind etwa folgende Möglichkeiten gegeben:

1. Das Toxin wirkt auf den dritten Faktor, den wir jetzt mit X bezeichnen wollen, das Antitoxin verbindet sich mit X, ist genug Antitoxin mit X in Reaktion getreten, dann ist das X der Reaktion mit dem Toxin nicht mehr zugänglich.
2. Antitoxin tritt weder in Beziehung zum Toxin noch zu X. Seine Gegenwart aber macht eine Reaktion zwischen dem Toxin und X unmöglich.
3. Toxin und Antitoxin reagieren miteinander. Ist kein unverändertes Toxin mehr vorhanden, so kann es mit X nicht reagieren, wohl aber reagiert das unveränderte Toxin mit X. Der Vereinfachung des Schemas halber werden hier Einzelfälle wie der der Massenwirkung nicht mit berücksichtigt.

Bevor wir in die Erörterung eintreten, sei gleich bemerkt, dass ein streng mathematischer Beweis für die eine oder andere Ansicht nicht zu führen ist. Und zwar deshalb nicht, weil die Chemie in entsprechenden Fragen über das Wesen von Reaktionen ebenfalls durchaus nicht gesicherte Tatsachen zur Verfügung hat, sondern auch nur über eine Fülle von Beobachtungen verfügt, die sich befriedigend in die herrschenden Theorien einordnen lassen. Niemand wird auch auf dem Gebiete der reinen Chemie behaupten wollen, dass etwa die physikalisch-chemischen »Gesetze« über die Beziehungen der Reaktionen zwischen Basen und Säuren bereits der endgültige, einfachste Ausdruck der Beobachtungen sein müssen, dass das wirkliche Gesetz bereits gefunden und seine Alleinherrschaft definitiv bewiesen ist. Umgekehrt kann aber behauptet werden, dass die Reaktion zwischen Toxin, Antitoxin und dem Faktor X nicht unzugänglicher der exakten Analyse ist als die Beziehungen zwischen Substanzen von bekannter Konstitution.

[1]) Proceed. of the Roy. Society, 1898 und Brit. med. Journ. 1898.

Freilich sind die Beziehungen zwischen Toxinen, Antitoxinen und Zellen erst analysierbar geworden durch die Prinzipien, welche die geniale Experimentirkunst Paul Ehrlichs in dieses Gebiet eingeführt hat. Ehrlich[1]) betonte zuerst, dass eine Aufklärung der Art der Reaktion nur durch die quantitative Betrachtung möglich ist. Das Fundamentale dieses von ihm auch gleich in die Tat umgesetzten Gedankens scheint mir am meisten dadurch erwiesen, dass er uns wie alle grossen Fortschritte der Erkenntnis jetzt, nachdem wir ihn acceptiert haben, fast selbstverständlich erscheint.

Ein zweites Prinzip, das Ehrlich experimentell ausgebildet hat, hat sich ebenfalls für die vorliegende Frage als fruchtbar erwiesen. Wenn man Toxin und Antitoxin zusammenbringt oder Toxin resp. Antitoxin mit Faktor X, so können wir nicht durch Analyse der Produkte uns überzeugen, ob eine Bindung stattgefunden hat, ob aus den beiden Körpern ein neuer, zusammengesetzter entstanden ist. Wohl aber kann man sich unter geeigneten Bedingungen überzeugen, ob nach der Mischung von zwei Substanzen die einzelne noch in dem Gemisch durch ihre Wirkung nachzuweisen ist oder nicht. Später werden wir an Beispielen sehen, wie sich das methodisch in einwandsfreier Weise durchführen lässt, hier wollen wir gleich als Resultat solcher Versuche feststellen, dass keine Beobachtungen für die Verbindung von X mit Antitoxin, wohl aber für die Verbindung von X mit Toxin und von Toxin und Antitoxin sprechen.

Danach ist also durch die hier angedeuteten Versuchsreihen der Satz als der wahrscheinlichste gesichert: Toxin und Antitoxin wirken auf einander ein, Toxin wirkt auf X ein, also Toxin reagiert mit X und mit Antitoxin. Damit ist natürlich noch nicht gesagt, dass es sich in beiden Fällen um die gleiche Reaktion handelt. Es lässt sich sogar direkt zeigen, dass ein Unterschied insofern besteht, als das Toxin, wenn es die Wahl hat, leichter mit dem Antitoxin als mit X reagiert.

Ehrlichs Annahme, dass die Antitoxineinwirkung dadurch zu stande kommt, dass das Antitoxin mit dem Toxin irgend eine Art Bindung eingeht, war gewiss für den unbefangenen Beurteiler der Dinge die wahrscheinlichste. Immerhin hat es lange gedauert, bis diese Ansicht allgemein angenommen worden ist. Schliesslich ist das aber geschehen, aber nicht ohne dass inzwischen ein neuer, erbitterter Kampf über die näheren Bedingungen dieses Phänomens sich entwickelt hätte. An der Debatte sind die bedeutendsten Immunitätsforscher, aber ausserdem die Führer der physikalisch-chemischen Forschungsrichtung beteiligt.

---

[1]) Wertbestimmung des Diphtherieheilserums, Jena 1897 (Abdruck aus klinisch. Jahrbuch). — Deutsche med. Wochenschr. 1898 und Gesammelte Arbeiten 1904.

Die grundlegenden Beobachtungen stammen in ihrer Mehrzahl von Ehrlich und sind durchweg bestätigt worden. Die Deutungen sind sehr verschieden ausgefallen und sicherlich von vielen, die mit theoretischen Darlegungen gegen Ehrlich zu Felde gezogen sind, in ihrer Bedeutung für den Fortschritt der Biologie überschätzt worden.

Bei der Schwierigkeit der Frage müssen wir ganz schrittweise vorgehen. Wir kennen an einer Toxinlösung zwei Eigenschaften, einmal die Fähigkeit, zu immunisieren und zum Auftreten von Antitoxin im Blut den Anlass zu geben, ausserdem die Eigenschaft, durch Antitoxin-Serum unwirksam zu werden. Beide Eigenschaften, mögen sie ein und derselben Substanz angehören oder mag jemand es zunächst vorziehen, zwei Substanzen anzunehmen, lassen sich bis zu einem gewissen Grade quantitativ verfolgen. Zunächst kann man messen, wieviel Toxin man einem Tier beibringen muss, damit sein Serum zum Antitoxin wird, man kann bestimmen, wann das Serum die neue Eigenschaft aufweist, und schliesslich kann man auf das genaueste ermitteln, wieviel ccm. eines Serums nötig sind, um eine bestimmte Anzahl von ccm. einer Toxinlösung zu entgiften.

Alle diese Möglichkeiten einer quantitativen Toxin- und Antitoxinanalyse hat Ehrlich[1]) sofort nach der Entdeckung der Antitoxine aufgefunden und in vollem Umfange die Bedeutung derartiger Studien erkannt.

Jedem, der die historische Entwicklung der Kenntnis biologischer Phänomene kennt, wird sich wenigstens heutzutage sofort die Frage aufdrängen, ob diese Toxinwirkungen, die Immunisierung und Antitoxinproduktion und die Reaktion mit dem Antitoxin nur einem Körper in der Giftlösung zukommt, oder ob vielleicht eine ganze Serie von Substanzen sich finden, die immunisieren und mit dem Antitoxin reagieren können. Natürlich wäre es einfacher, wenn man mit einem einheitlichen Körper auskommen könnte.

Neben der biochemischen Fragestellung, ob in der Giftlösung nur ein Körper vorhanden ist, also der Stoffwechsel der Bakterien, der Tiere und Pflanzen, welche die Toxine bilden, sich in dieser Hinsicht ganz von allen sonstigen Stoffwechselprozessen unterscheidet, bei denen wir häufig Gruppen von Endprodukten ähnlicher Zusammensetzung finden, wird aber der Forscher, den Konstitutionsfragen interessieren, namentlich der, welcher auf dem Gebiete der organischen Chemie arbeitet, fragen, ob es nicht künstlich möglich ist, kompliziert gebaute Spaltungsprodukte der Toxine darzustellen, wenn sie nicht in der Natur vorkommen, weil sich damit ein Weg ergeben würde, der Frage nach der Konstitution der Toxine näher zu treten.

---

[1]) Schon in seiner Ricin-Arbeit (Deutsche med. Wochenschr. 1891).

Praktische Bedürfnisse waren es zuerst, welche zu Erfahrungen führten, die für die Möglichkeit sprachen, künstlich Toxine zu modifizieren. Wir haben gesehen, dass Pasteur die Fundamente für alle künstliche Immunisierungsverfahren gegen lebende Krankheitsstoffe dadurch geschaffen hatte, dass er die Abschwächung der Erreger lehrte. Als man nun die Toxine entdeckt hatte und auch gegen sie und mit ihrer Hülfe gegen Bakterien immunisiert hatte, welche durch ihre Toxine auf die höheren Organismen schädigend einwirken, da begegneten Behring und Kitasato besonderen Schwierigkeiten bei der Immunisierung gegen das Tetanus-Toxin, Schwierigkeiten, die in der enormen Giftigkeit dieses Toxins begründet waren. Wenn es auch unter gewissen Versuchsbedingungen möglich ist, mittelst des vollgiftigen Toxins Tiere zu immunisieren, so fanden Behring und Kitasato[1]) doch, dass es unter Umständen viel leichter gelingt, wenn man den Tieren zugleich Toxin und Jodtrichlorid beibrachte. Man hat dann Toxinlösungen, die erheblich weniger giftig sind, aber sehr gut immunisieren. Diese Beobachtungen waren nur spärlich an Zahl und wurden auch für das Verständnis der Phänomene nicht weiter verwertet, bis Ehrlich[2]) bei der Ausarbeitung der Prüfungsverfahren für die praktische Anwendung des Diphtherieheilserums sehr bemerkenswerte Beobachtungen über die Abschwächung von Toxinen machte und sie wissenschaftlich ausarbeitete. Das Heilserum wird hergestellt, indem man Pferde mit steigenden Dosen einer Giftbouillon vorbehandelt. Dem Arzte soll nun die Sicherheit geboten werden, dass er ein hochwertiges Serum von den Fabriken durch Vermittlung der Apotheken erhält. Da sich ja Antitoxin und Toxin nach Ehrlichs Auffassung einigermaſsen wie eine Säure und eine Base verhalten, so lag es für ihn nahe, verschiedene Heilsera mit Hülfe einer Normalgiftlösung zu titrieren. Dabei stellte sich heraus, dass man besondere Vorsichtsmaſsregeln anwenden muss, wenn das Gift die notwendigen Eigenschaften einer Normallösung aufweisen soll. Hebt man nämlich eine Lösung von Diphtheriegift bei Zimmertemperatur oder gar im Brütschrank auf, so kann ihre Giftigkeit trotz völliger Sterilität auf die Hälfte oder mehr abnehmen. Das ist auch nicht weiter auffallend. Wir wissen ja, dass ebenfalls unter Ausschluss von Mikroorganismen Eiweisskörper der meisten, wenn nicht aller tierischen und pflanzlichen Zellen und ebenso gewisse Kohlehydrate unter der Einwirkung von Fermenten sich spalten. Warum sollten die Toxine sich hierin anders verhalten? Ehrlich aber beobachtete nun, dass eine Giftlösung im Brütschrank erheblich an Giftigkeit abnehmen kann, ohne darum nach dieser teilweisen Entgiftung entsprechend weniger Antitoxin zur Neutralisierung zu brauchen; die notwendige Antitoxin-

[1]) Kitasato, Zeitschr. f. Hygiene Bd. X (1891).
[2]) Ehrlich, Wertbestimmung d. Diphtherieheilserums, Jena 1897.

-dosis braucht sogar überhaupt dabei nicht abzunehmen. Die abgeschwächten Gifte sind auch noch zur Immunisierung tauglich. Rufen sie allerdings bei der Einspritzung keinerlei Krankheitserscheinungen mehr hervor, so haben sie auch die immunisierenden und Antitoxin produzierenden Eigenschaften verloren, ohne dass darum ihr Bindungsvermögen für Antitoxin abgenommen haben muss. [1])

Eine zweite Reihe von Beobachtungen stellte Ehrlich über die allmähliche Neutralisierung von Toxinlösungen durch Antitoxin an. Man könnte denken, dass, wenn man 100 ccm eines Antitoxins braucht, um 50 ccm einer Toxinlösung zu entgiften, man durch 10 ccm immer die Giftigkeit der Lösung um $^{1}/_{10}$ herabsetzen müsste, also das Gemisch jetzt so giftig wäre, wie 45 ccm der ursprünglichen Giftlösung. Wenn z. B. die 50 ccm Gift 50 Meerschweinchen hätten töten können, so würde man glauben können, dass das Gemisch von 50 ccm Gift und 10 ccm Antitoxin nur 45 Tiere tötet. In Wirklichkeit findet man aber, dass auch jetzt noch 50 tödliche Dosen vorhanden sind, dann bei einem bestimmten Antitoxinzusatz ganz plötzlich eine starke Entgiftung eintritt. Eben solchen Unregelmässigkeiten begegnet man aber auch, wenn man noch weiter in dem Antitoxinzusatz zu dem Toxin fortfährt; hat man z. B. anstatt der notwendigen 100 ccm 90 benutzt, so sind unter Umständen nicht 45 tödliche Dosen verschwunden, sondern das Gemisch tötet auch nicht ein einziges Tier mehr.

Sodann sei hier auf prinzipiell wichtige Beobachtungen Ehrlichs hingewiesen, die Behring[2]) ebenfalls gemacht hat, dass die Schnelligkeit der Neutralisation von Toxin und Antitoxin sehr mit der Konzentration wechseln kann.

Beobachtungen, die sich hier anschliessen, wurden dann bei dem genaueren Studium der Phytotoxine gemacht. Als Phytotoxine fasst man die Pflanzengifte Ricin, Abrin, Krotin und Robin zusammen, deren nahe Beziehungen zu den Toxinen Ehrlich erkannt hat. Bestimmt man die Antitoxinmenge, welche nötig ist, um eine Ricinlösung zu entgiften, lässt dann Pepsinsalzsäure auf die Giftlösung einwirken und salzt mit Ammonsulfat aus, so kann man einen Zeitpunkt finden, an dem die Giftigkeit der Lösung ebenso gross ist wie zu Beginn des Versuches, aber durch viel weniger Antitoxin als früher entgiftet wird. [3]) Hausmann[4]) fand dann, dass kleine Mengen Antiabrins die Giftwirkung des Abrins steigern, Jacoby[5]) zeigte, dass beim Krotin erst

[1]) Bruck, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 46 (1904).
[2]) Knorr (bei Behring). München. med. Wochenschr. 1898 u. Behring, Beitr. z. experiment. Therapie Heft 7 (1904).
[3]) Jacoby, Hofmeisters Beiträge Bd. I (1901).
[4]) Hausmann, Hofmeisters Beiträge Bd. II (1902).
[5]) Jacoby, Hofmeisters Beiträge Bd. IV (1903).

eine Steigerung der Giftwirkung durch kleinste Mengen Anticrotins zu beobachten ist, dann zunächst der Giftwert durch Antitoxinzusatz garnicht beeinflusst wird und sich bei weiterer Steigerung der Antitoxinmenge Beobachtungen ergeben, wie sie beim Diphtheriegift und anderen Toxinen von Ehrlich gemacht wurden. Diese Beobachtungen über die Steigerung der Giftwirkung durch Antitoxine sind von Madsen und Walbum[1]) bestätigt und für eine Zahl weiterer Toxine ebenfalls gefunden worden.

Danysz[2]) entdeckte am Ricin ein sehr bemerkenswertes Phänomen, dessen allgemeine Bedeutung später durch v. Dungern[3]) und Sachs[4]) nachgewiesen worden ist. Hat man die Giftmenge bestimmt, welche durch eine gegebene Antitoxinmenge völlig entgiftet wird und fügt nun zunächst die Hälfte der Giftmenge dem Antitoxin zu und erst nach einiger Zeit die andere Hälfte, so wird die zweite Giftmenge nicht mehr vollständig entgiftet, sondern man beobachtet, dass zur Neutralisation dieses Giftrestes mehr Antitoxin nötig ist als die zu erwartende Menge.

Ferner fand v. Behring,[5]) dass Lösungen von Tetanusgift durch Ammonsulfatbehandlung so verändert werden können, dass sie, ohne an Giftigkeit einzubüssen, doch durch weniger Antitoxin neutralisiert werden können.

Bestimmte v. Behring beim Diphtherie-Antitoxin für eine bestimmte Toxinquantität die Serummenge, die zur Beseitigung der tödlichen Wirkung nötig ist, so war für ein Multiplum der tödlichen Dosis ein relativ grösserer Serumbedarf vorhanden, wie das Ehrlich auch gefunden hat. Umgekehrte Verhältnisse fand Behring für das Tetanusgift, indem hier anscheinend grössere Giftmengen relativ weniger Antitoxin zur Neutralisierung brauchen.

Sodann zeigte Behring, dass ein Gemisch von Tetanus-Toxin und Antitoxin, wenn das letztere in unzureichender Menge zugesetzt ist, an Giftigkeit zunehmen kann, sobald man das Gemisch mit Wasser verdünnt.

Eine Reihe weiterer, hier anzuführender Beobachtungen scheinen auf Eigentümlichkeiten der Antitoxine hinzudeuten, welche für ihre Reaktion mit den Toxinen mafsgebend sind. Zunächst ohne besonderes Interesse wäre die Tatsache, dass Antitoxinserum sofort nach der Entnahme sehr rasch einen bedeutenden Teil seines Neutralisationsvermögens verlieren kann, um dann später einen ziemlich konstanten Wert zu behalten. Sehr eigenartig aber ist eine Entdeckung, die

1) Madsen u. Walbum, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 36 (1904).
2) Annal. de l'Institut Pasteur 1902.
3) Deutsche med. Wochenschr. 1904.
4) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 37 (1904).
5) Beitr. z. experiment. Therapie Heft 7 (1904).

Scheller[1]) im Laboratorium von Pfeiffer gemacht hat, dass der Typhus-Agglutiningehalt eines Serums, also der Gehalt an einem Antikörper nach der Entnahme aus dem Tierkörper deutlich zunehmen kann. Zu wichtigen Resultaten kamen Pick und Schwoner.[2]) Die Autoren hatten beobachtet, dass hochwertige Sera häufig schnell ihren Antitoxingehalt zum Teil einbüssen, während geringwertige sich als konstant erwiesen. Sie bestimmten nun bei den einzelnen Antitoxinlösungen wieviel Toxin nötig ist, um sie abzusättigen und setzten dann in einem Parallelversuch nur einen Teil der betreffenden Toxinmenge dem Antitoxin zu. Da ergab sich, dass die einzelnen untersuchten Antitoxine sich insofern unterscheiden können, als in dem einen Fall das partiell zugefügte Toxin nur einen proportionalen Anteil des Antitoxins in Anspruch nimmt, im anderen Fall mehr Antitoxin von der kleinen Toxinquote verbraucht wurde, als a priori — Proportionalität vorausgesetzt — zu erwarten war.

Schon vor Pick und Schwoner waren von Kraus, Kyes und Jacoby Eigentümlichkeiten von Antikörpern aufgedeckt worden, die wohl mit den von den Autoren beobachteten Phänomenen in Beziehung stehen. Kraus[3]) studierte die Eigenschaften eines Serums, welches er bei der Immunisierung mit einem von ihm aufgefundenen, akut wirkenden Toxin eines choleraähnlichen Vibrio gewonnen hatte. In der ersten Zeit nach der Entnahme aus dem Tierkörper neutralisierte das Serum das Toxin sofort bei der Mischung, allmählich änderte es sich in der Art, dass es zwar eben so viel Gift wie früher, aber viel langsamer neutralisierte. So wie das gelagerte Immunserum erwies sich das Serum normaler, nicht immunisierter Tiere, welches auch das Gift neutralisiert, aber dazu viel mehr Zeit braucht, als frisches Immunserum.

Kyes[4]) und Jacoby[5]) stellten, der eine für das Hämolysin, der andere für das Neurotoxin des Cobragiftes eigenartige Beziehungen der Antikörper fest. Sie benutzten zwei Arten von Heilsera. Das eine Serum war gewonnen, indem den zu immunisierenden Tieren das unveränderte Drüsensekret in steigender Dosis injicirt war. Das andere Serum stammte von Tieren, die mit gereinigten Giften immunisiert waren. Kyes hatte nämlich im Laboratorium von Ehrlich das Hämolysin des Cobragiftes und das Neurotoxin auf chemischem Wege getrennt. Kyes fand nun, dass das Serum, welches durch Immunisierung mit dem Rohgift dargestellt war, sowohl das Hämolysin im Rohgift wie im isolierten

1) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 36, p. 717 (1904).
2) Zeitschr. f. experiment. Pathol. u. Therapie Bd. I (1904) vergl. auch Kretz, Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 22 (1901).
3) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 34 (1903).
4) Berl. klin. Wochenschr. 1904.
5) Salkowski-Festschrift 1904.

Zustand neutralisiert, das mit dem isolierten Hämolysin gewonnene Immunserum aber nur das isolierte Blutgift neutralisiert. Ganz den gleichen Verhältnissen begegnete Jacoby beim Neurotoxin.

Bisher habe ich mich bemüht, das Tatsächliche, was über die Beziehungen vom Toxin zum Antitoxin festgestellt ist, wiederzugeben. Die Liste der Beobachtungen ist nicht ganz vollständig, namentlich konnte der Fülle von Einzelbeobachtungen, welche Ehrlich und seine Mitarbeiter in dieser Hinsicht bekannt gegeben haben, im Rahmen dieses Buches nicht Rechnung getragen werden. Bevor ich nun die wesentlichsten Deutungen des Zusammenhangs dieser Phänomene darlege, muss betont werden, dass über die Zuverlässigkeit der Beobachtungen keine Zweifel bestehen. Jeder naturwissenschaftlich gebildete Leser wird sofort den Eindruck gewonnen haben, dass eine endgültige Erklärung der Phänomene zur Zeit noch nicht möglich ist; dazu handelt es sich viel zu sehr um Neuland der Forschung. Was not tut auf so vorgeschobenen Posten der Wissenschaft, sind Hypothesen, die heuristischen Wert haben, scharf formulierte Ansichten, die prüfbar sind und Unterlage für weitere Forschung sein können. Weniger bedeutsam ist dagegen der Hinweis auf Analogien, die sich bei dem Vergleich mit den Verhältnissen ergeben, die bei anderen Naturphänomenen zur Beobachtung kommen. In der Tat werden daher solche Analogien zwar von den meisten Forschern frühzeitig erkannt, aber zumeist nur von Autoren besonders betont, die nicht selbst über die vorliegenden Fragen arbeiten und daher das Bedürfnis nach heuristisch brauchbaren Hypothesen weniger empfinden.

Da wir hier sehen, dass zwei Körper mit einander sich zu einem Komplex vereinigen, so wäre es am bequemsten, wenn man nachweisen könnte, dass Toxin und Antitoxin wie eine einheitliche Base und entsprechende Säure nach dem Massenwirkungsgesetz von Guldberg-Waage miteinander reagieren. Man würde dann den Nachweis führen müssen, dass sich immer zwischen Toxin, Antitoxin und einer anzunehmenden Verbindung beider ein Gleichgewichtszustand herstellt, sodass man je nach der Menge Antitoxin, die man einer Toxinlösung zusetzt, nach der Formel den Effekt müsste voraussagen können.

Arrhenius[1]), der grosse Pfadfinder auf dem Gebiete der physikalischen Chemie, und Madsen, der auf dem Gebiete der Antitoxinforschung zu den erfahrensten Forschern gehört, haben vor einigen Jahren geglaubt, für alle Toxine diese einfache Gesetzmäſsigkeit auf Grund ihrer ausgedehnten Versuche annehmen zu dürfen. Es ist klar, dass selbst, wenn die Resultate der Versuche mit den Anforderungen der Formel übereinstimmen würden, noch nicht bewiesen wäre, dass

[1]) Festschrift zur Eröffnung des Serum-Instituts Kopenhagen 1902 und Zeitschrift für physikalische Chemie 1903.

in beiden Fällen derselbe Vorgang zu Grunde liegt, nur die Möglichkeit wäre gegeben. Immerhin würde die Hypothese von Arrhenius und Madsen dann heuristischen Wert haben. Gegenüber den Ansichten von Arrhenius und Madsen möchte ich nicht entscheidendes Gewicht auf das Bedenken von Nernst[1]) legen, dass die Autoren sich gewisse, nicht ohne weiteres zulässige Willkürlichkeiten bei der Annahme ihrer Konstanten gestattet haben. Möglicherweise würden Arrhenius und Madsen hier den Anforderungen von Nernst genügen können. Bedenklicher ist schon, dass an zahlreichen Punkten ihrer Curven die gefundenen Werte durchaus nicht mit den zu erwartenden übereinstimmen, ohne dass es möglich wäre, durch die in der Anordnung bedingten Fehlerquellen die Unregelmäſsigkeiten zu erklären. Entscheidend aber in dem Sinne, dass die Deduktionen von Arrhenius und Madsen vorläufig ohne wissenschaftliche Grundlage sind, sind die Ausführungen von v. Dungern und Sachs. Die Autoren haben das oben geschilderte Phänomen von Danysz bei einer grossen Zahl von Toxinen nachgewiesen. Das Wesentliche dieser Versuche besteht darin, dass man beim fraktionierten Zusatz von Antitoxin zum Toxin mehr Antitoxin — und zwar weit ausserhalb der Fehlergrenze — braucht, als beim sofortigen Zusatz einer zureichenden Antitoxinmenge. Würde sich nun immer zwischen den bei der Reaktion beteiligten Faktoren ein Gleichgewichtszustand herstellen, so wäre es natürlich ganz gleichgültig, ob man das Antitoxin auf einmal oder in verschiedenen Portionen zufügt. Die Gleichgewichtsreaktionen sind ja reversible Prozesse, bei denen die komplexe Verbindung jeder Zeit wieder in ihre Komponenten zerfallen kann. Das ist aber eben beim Toxin-Antitoxin nicht der Fall. Es soll durchaus nicht bestritten werden, ist nur zur Zeit nicht beweisbar, dass sie zunächst echte, reversible Reaktionen eingehen. Praktisch ist der Prozess jedenfalls in kurzer Zeit irreversibel und damit die Möglichkeit genommen, die Gesetze des chemischen Gleichgewichts anzuwenden; man wird eben über gewisse Vermutungen und Analogien nicht herauskommen, die keine wissenschaftliche Sicherheit bieten und keine Fragestellungen eröffnen. Worauf beruht nun die Irreversibilität oder vorsichtiger ausgedrückt die Eigentümlichkeit der Toxin-Antitoxinverbindungen, so bald nicht wieder spontan zu verfallen? Es war naheliegend, dabei an die Colloidnatur der Toxine und Antitoxine zu denken und es ist durchaus berechtigt gewesen, dass namentlich Nernst betont hat, dass die Dissoziationsgesetze nicht ohne weiteres auf die Reaktionen von Colloiden übertragen werden dürfen. Aber es würde viel zu weit in das Reich der Phantasie führen, wollte man nun versuchen, durch die Colloidnatur der beteiligten Substanzen die merkwürdigen Reaktionsphänomene

[1]) Zeitschrift für Elektrochemie 1904.

erklären zu wollen. Die Colloidnatur der Toxine und Antitoxine ist den Begründern der Serumtherapie, Behring und Ehrlich, gut bekannt gewesen, wie durch Literaturbelege ihrer älteren Arbeiten sich leicht nachweisen liesse, aber sie waren sich darüber klar, dass aus dieser einen Eigenschaft sich nicht alles ableiten lässt und man ja doch nicht, wie es anscheinend neuere Autoren [Zangger[1]), Pauli[2])] tun, vergessen darf, dass eine colloide Substanz daneben die mannigfaltigsten chemischen Affinitäten besitzen kann und es sehr unwahrscheinlich ist, dass diese chemischen Eigenschaften nicht von wesentlicher Bedeutung für den Ablauf der Reaktionen sind[3]).

Ich[4]) selbst habe schon vor mehreren Jahren eingesehen, dass möglicherweise die colloiden Eigenschaften der bei der Immunisierung beteiligten Stoffe von Bedeutung sein können und es macht durchaus keine besondere Schwierigkeit, aus der Colloidliteratur der letzten Jahre zahlreiche Analogien zu den Toxinphänomen aufzudecken. Aber auch hier ist die Analogie immer nur eine unvollkommene und selbst eine vollständige würde nur die Möglichkeit, aber nicht den Beweis geben, dass der Toxincharakter durch den Colloidcharakter erklärt wird, da dazu eine formale Übereinstimmung nicht genügt. Es ist vielleicht auch angebracht, darauf aufmerksam zu machen, dass die Annahme der Colloidnatur der Toxine und Antitoxine doch bis heute, so diskutierbar sie ist, nur eine ziemlich leere Behauptung ist. Wir wissen nur, dass sie schwer — übrigens sehr verschieden — diffusibel sind. Aber wir wissen aus der Chemie, wie sehr verschieden in ihrem Diffusionsvermögen sich nahestehende Substanzen verhalten können. Jedenfalls wird ein kompliziert gebautes, organisches Molekül neben manchen Übereinstimmungen durchaus anders reagieren, wie eine Platinlösung, auch wenn beide den Dialysierschlauch schwer passieren.

Wir haben bisher die wesentlichsten Erklärungsversuche der Versuchsresultate vorangestellt, welche gegen den ersten Versuch der Deutung, den Ehrlich gemacht hat, ins Feld geführt wurden. Sicherlich sind alle nicht befriedigend und bisher ohne heuristischen Wert für den Fortschritt unserer Kenntnisse der Toxine und Antitoxine. Wenn wir

[1]) Zangger, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 36, Referate (1905).

[2]) Pauli, Wandlungen in der allgemeinen Chemie durch die Fortschritte der allgemeinen Chemie, Wien 1905.

[3]) Hinweise auf wichtige Analogien der anorganischen Chemie verdanken wir namentlich Biltz (Chem. Ber. 37, 1904). Landsteiner u. Jagicz (Wiener klin. Wochenschr. 1903 u. 1904) Billitzer (Zeitschr. f. physikal. Chemie 1905), Biltz, Much u. Siebert (Behrings Beitr. z. experim. Therapie, Heft 10, 1905). Auf die besonders für das Phänomen der Agglutination wichtigen Befunde von Neisser u. Friedemann und Bechhold kann hier nicht eingegangen werden.

[4]) Ergebn. der Physiologie Bd. I (1902).

nunmehr Ehrlichs Anschauungen entwickeln, so müssen wir hervorheben, dass Ehrlich selbst durchaus nicht für seine Betrachtungen den Anspruch erhebt, ein abgeschlossenes Bild oder gar eine befriedigende Zurückführung der Phänomene auf allgemein anerkannte chemische und physikalische Erscheinungen zu geben. Sein Bestreben geht offenbar nur dahin, eine möglichst einfache Darstellung der Befunde zu geben, die aber keine Beobachtung zu Gunsten der Einfachheit des Schemas opfert. eine Darstellung, die scharfe Fragestellungen aufstellt und ein Schema, das durch grosszügige Anlage elastisch genug ist, um jeder Zeit dem Stand der Kenntnisse entsprechend geändert werden zu können.

Ehrlichs Grundannahme geht von der sicher stehenden Tatsache aus, dass in einer Giftlösung, die aus tierischen oder pflanzlichen Zellen stammt, nicht ein Giftstoff vorhanden ist, sondern im allgemeinen mehrere. In der Chinarinde oder im Opium finden sich zahlreiche Alkaloide, in den Zellen mehrere Eiweisskörper, unter den Stoffwechselprodukten des Tetanusbazillus mindestens zwei Toxine, deren verschiedene Natur allgemein anerkannt wird. das Tetanospasmin und das Tetanolysin.

Nun knüpft Ehrlich weiter an die allgemein anerkannte Beobachtung an, dass die meisten hochwirksamen Stoffe der belebten Welt sehr komplizierte chemische Moleküle darstellen. Jedermann wird ihm zugeben, dass diese Annahme für die Toxine eine sehr wahrscheinliche ist. Eine gewisse Komplikation muss ja bestehen, da ja sonst nicht zu verstehen wäre, wie z. B. so zahlreiche Lysine von verschiedener Herkunft in ihrer Wirkung eine gewisse Ähnlichkeit zeigen und doch von einander verschieden sein könnten. Nun lag es für Ehrlich, dem die Tatsachen der organischen Chemie so vertraut sind, nahe, sich eine Anzahl Stoffe in einer Giftlösung vorzustellen, welche alle eine gemeinsame Anordnung haben, wie etwa einen Phenolkern, und die sich dadurch unterscheiden, dass die einzelnen in irgend einer Stellung zu der Hydroxylgruppe des Phenols eine Seitenkette haben, die nun in jedem Fall verschieden sein kann. Ehrlich nimmt an, dass in einer Toxinlösung eine Reihe von Substanzen sich finden, welche so konstituiert sind, dass sie mit einem einheitlichen Antitoxin sich verbinden können und formuliert die Annahme dadurch, dass er allen diesen Substanzen die gleiche »haptophore Gruppe« zuschreibt.

Die Verschiedenheit in anderen Teilen des Moleküls bedingt aber, dass die Substanzen eine verschiedene Giftigkeit haben, was Ehrlich dadurch ausdrückt, dass er die Stoffe in der »toxophoren Gruppe« sich unterscheiden lässt. Acceptiert man dieses Schema von Vorstellungen, so sind einige andere Vorstellungen nur selbstverständliche Konsequenzen. Zunächst ist dann a priori zu erwarten, dass die in den Nebengruppen verschiedenen Stoffe zum Antitoxin eine verschiedene Affinität haben werden. Ferner wird man damit rechnen müssen, dass solche Unter-

schiede nicht nur von vornherein in einer Giftlösung sich finden, sondern sich auch noch in der Giftlösung nachträglich ausbilden können.

Hier müssen wir noch einige Bezeichnungen Ehrlichs einführen. Für das eigentliche, giftigste Derivat der Bakterien oder anderer Zellen, dem man die kompliziertestе Struktur zutrauen wird, reserviert Ehrlich das ursprüngliche Wort »Toxin«. Für die ungiftigeren Derivate des Toxins, die aus dem Toxin durch den Stoffwechsel der Zellen oder durch chemische Veränderungen in den Giftlösungen entstehen, wählt Ehrlich die Bezeichnung »Toxoide«. »Toxone« nennt Ehrlich Gifte, denen er die gleiche haptophore, aber eine verschiedene toxophore Gruppe wie den Toxinen zuschreibt und für die er eine selbständige Entstehung im Rahmen des Bakterienstoffwechsels für wahrscheinlich hält.

Es soll nun gezeigt werden, dass die bisherigen Beobachtungen nirgends dieser Hypothese widersprechen, obwohl sie zum Teil erst nach ihrer Aufstellung gemacht worden sind. Manches wird sich vorläufig natürlich noch nicht erklären lassen, wie das bei den Beobachtungen jeder fortschreitenden Wissenschaft der Fall ist.

Dass ein Toxin an Giftigkeit abnehmen kann, ohne darum durch weniger Antitoxin neutralisiert zu werden, dass bei unvollkommenem Antitoxinzusatz die Giftigkeit nicht abnimmt, ja sogar zunehmen kann, dass man eine Giftlösung so verändern kann, dass sie ihren Giftwert behält, aber weniger Antitoxin zur Neutralisation braucht, alles das würde dadurch zu verstehen sein, dass es Toxoide, sogenannte Protoxoide, gibt, deren Affinität zum Antitoxin grösser ist, als die des eigentlichen Toxins.

Auch Beobachtungen wie die, dass z. B. 100 ccm Antitoxin zur vollständigen Neutralisierung von 100 tödlichen Dosen eines Giftes nötig sind, nach Zufügung von 80 ccm aber auch nicht eine tödliche Dosis mehr vorhanden ist, erklärt sich durch Annahme von Giftfaktoren, die erst nach dem eigentlichen Toxin abgesättigt werden. Unter diesen finden sich die Toxone Ehrlichs, die auch qualitativ in ihrer toxischen Wirkung sich von dem Toxin unterscheiden und die in dem besonderen Falle der Diphtherie sich in verschiedener Menge in der Giftbouillon vorfinden.

Das Danyszsche Phänomen erklärt sich ebenfalls ohne weiteres durch die Annahme von Giften mit kleinerer Affinität zum Antitoxin, als das eigentliche Toxin. Dass es abgesehen davon auch zeigt, dass die Vereinigung des Toxins mit dem Antitoxin kein reversibler Prozess ist, haben wir schon erörtert. Natürlich ist es nicht ausgeschlossen, dass unter Umständen sich auch Reversibilität nachweisen lässt. Ein Fall hydrolytischer Dissoziation liegt vielleicht (?) bei dem Versuch Behrings vor, dass eine Mischung von Tetanusgift mit einer unzureichenden Antitoxinmenge bei der Verdünnung giftiger wird. Die ge-

naue Erforschung des Danyszschen Phänomens nötigte v. Dungern sogar, anzunehmen, dass es Gifte gibt, die bei der gewöhnlichen Art der Absättigung gar nicht auffindbar sind. Diese Substanzen, deren Existenz Ehrlich schon vermutet hatte, nennt v. Dungern Epitoxonoide. Ihre Existenz erklärt allein schon, dass man mit einem völlig neutralen Toxin-Antitoxingemisch noch immunisieren kann, da nach Ehrlich hierfür, wie wir noch sehen werden, in erster Linie die haptophore Gruppe bedeutungsvoll ist.

Wir wollen darauf verzichten, im einzelnen darzulegen, wie sich die Beobachtungen über eigenartiges Verhalten der Antitoxine am einfachsten unter einheitlichen Gesichtspunkten erklären lassen, das Tatsachenmaterial ist hier noch etwas knapp. Auch hier wird es am einfachsten sein, mit inkonstanten, die Avidität beeinflussenden Nebengruppen zu rechnen. Die Annahme solcher Nebengruppen bei den Antitoxinen ist nicht ganz fernliegend, da Antikörper bekannt sind (Agglutinine, Amboceptoren etc.), bei denen die Annahme mehrerer Gruppen nicht zu umgehen ist.

Endlich wäre noch ein Erklärungsversuch kurz abzumachen, den Bordet[1]) für die Toxinphänomene ausgesonnen hat. Bordet schliesst sich zunächst darin Ehrlich durchaus an, dass er Toxine und Toxoide annimmt, die aus Toxinen entstehen können. Nur die eigenartigen Ergebnisse bei der partiellen Absättigung der Toxinlösungen will er nicht durch die Anwesenheit von Toxoiden und Toxonen gedeutet wissen. Seine an sich durchaus berechtigte und auch schon vor Bordet zur Diskussion gestellte Annahme ist, dass das Toxinmolekül nicht eine einzige haptophore Gruppe, sondern wie eine mehrbasische Säure mehrere gleichartige haptophore Gruppen hat. Bei unzureichendem Antitoxinzusatz kann es nun zu einer Besetzung nur eines Teiles der haptophoren Toxin-Molekülgruppen kommen, wodurch eine qualitative Änderung der Wirkungen des Moleküls und gleichzeitig eine Aviditätsänderung der noch unbesetzten haptophoren Gruppen bedingt sein kann. Eine Vereinfachung bedingt diese Lehre, die übrigens sich mit den Anschauungen von Arrhenius und Madsen nicht vereinbaren lässt, nicht. Gegen ihre Berechtigung ist aber gleich nach ihrer Aufstellung die Beobachtung ins Feld geführt worden, dass ganz kleine Antitoxinmengen die Toxinwirkung steigern.[2]) Nur sehr gezwungen könnte man diese Tatsache in Bordets Schema einfügen. Ferner verträgt sich mit den Vorstellungen von Bordet nicht, dass man auch in Giftlösungen ohne Antitoxinzusatz Toxonwirkungen nachweisen kann, da die Toxone erst durch teilweise Besetzung der haptophoren Toxingruppe mit Antitoxin entstehen sollen.[3])

[1]) Annal. de l'Institut Pasteur 1903.
[2]) Hofmeisters Beitr. Bd. II. 1903.
[3]) Sachs, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 37 (1904).

VII. Über die Entstehung der Antikörper.

Die Antikörper sind uns bisher als Substanzen begegnet, welche nach der Einverleibung gewisser Stoffe, als deren Hauptrepräsentant die eigentlichen Toxine bezeichnet wurden, im Serum der vorbehandelten Tiere auftreten. Wenn man über den Prozess ihrer Bildung etwas erfahren will, so würde man gern vorher ihre chemische Natur kennen. Dieselbe ist jedoch unbekannt; wir haben früher schon erwähnt, dass die Antikörper, die man bisher immunisatorisch erzeugt hat, lösliche Colloide von unbekannter chemischer Konstitution sind.

Nun haben wir zunächst die Antikörper als Substanzen kennen gelernt, die bei der künstlichen Immunisierung auftreten. Qualitativ ganz die gleichen Wirkungen in verschieden starker Intensität entfaltet auch in vielen Fällen das Serum von Tieren und Menschen, die keiner Behandlung unterworfen waren. Inwieweit diese Substanzen ins Serum durch ähnliche Prozesse gelangt sind, wie die sind, die wir bei der Immunisierung in Gang bringen, wird sich natürlich nur im Einzelfall, und auch da nur schwierig entscheiden lassen. Vermerkt sei, dass neben Antikörpern des Normalserums, die wir mit unseren Hülfsmitteln in nichts von den nach der Immunisierung auftretenden unterscheiden können, sich auch solche von ganz anderen Eigenschaften finden. Man hat nämlich im normalen Serum Antikörper gefunden, die im Gegensatz zu den übrigen Antikörpern kochbeständig[1]) sind. Unter diesen Substanzen ist z. B. das Cholestearin[2]) gefunden worden. Wahrscheinlich ist bei diesen Substanzen die Art der Hemmungswirkung eine andere als bei den eigentlichen Antikörpern. Ferner ist ausser Zweifel, dass Toxine durch intensive Fermentwirkungen geschädigt und zerstört werden können. Diese Studien sind besonders von Nencki[3]), Sieber[4]) und ihren Schülern betrieben worden. Da auch in den Organzellen und im Blutserum Fermente wirksam sind, so wäre auch hier eine derartige gegen Toxine und ihre Verwandten gerichtete Wirksamkeit möglich. Behring[5]) spricht z. B. von einer Diastase in der Lunge, die Tetanustoxin zerstört. Auch abgesehen von den Fermenten sind die normalen Antikörper nicht auf das Blutserum beschränkt, z. B. hat man auch in der Magenschleimhaut und anderen Organen solche von nicht-enzymatischem Charakter gefunden.[6]) Von Wichtigkeit ist, dass bei der Immunisierung

[1]) Literatur bei Schwarz, Hofmeisters Beitr. Bd. VI, 1905.
[2]) Ransom, Deutsche mediz. Wochenschr. 1901.
[3]) Gesammelte Abhandl. Braunschweig 1905.
[4]) Zeitschrift für physiolog. Chemie Bd. 32 u. ff.
[5]) Beitr. z. exper. Therapie, H. 7 (1904).
[6]) Lust, Hofmeisters Beitr. Bd. VI (1904),

das Serum der Tiere abgesehen von dem Auftreten von Antikörpern auch sonst qualitative nnd quantitative Abänderungen zeigt, indem sowohl die Eiweisskörper Unterschiede gegen die Norm erkennen lassen, als auch neue Fermentwirkungen im Serum auftreten.

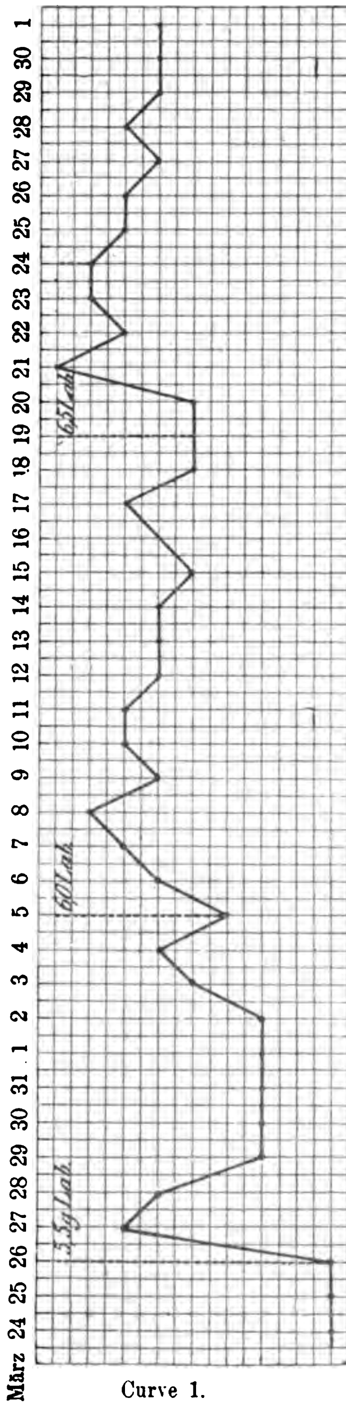
Nach Untersuchungen von Hahn scheinen neben den Eiweisskörpern auch die Fettsubstanzen im Immunserum zuzunehmen, nach P. Th. Müller[1]) im Knochenmark bei der Infektion zur Zeit der Antikörperbildung das Fibrinogen vermehrt zu sein.

Wenn man etwas näheres über die Art der immunisatorischen Antikörperbildung erfahren will, so lässt sich noch am leichtesten untersuchen, wann nach den immunisierenden Eingriffen und in welcher Stärke die Antikörper auftreten. Inwiefern wird ihr Auftreten im Serum durch experimentelle Eingriffe beeinflusst?

Bereits 1891 zeigte Ehrlich[2]), dass der Antikörper gegen das Ricin kritisch am 6. Tage nach der Vergiftung im Serum erscheint. Brieger und Ehrlich[3]) haben dann genau den Gehalt des Serums an Antikörpern während der Immunisierung verfolgt.

Ihre Untersuchungen stellten sie an einer Ziege an, die sie gegen Tetanustoxin immunisiert hatten Die Autoren fanden, dass der Antitoxingehalt der Milch dem des Blutes parallel geht. So konnten die Autoren die so bequem der Untersuchung zugängliche Milch der Ziege zur Untersuchung benutzen. Es ergab sich, dass der Antitoxingehalt bei der Immunisierung ziemlich gesetzmäfsigen Schwankungen unterworfen ist. Salomonsen und Madsen[4]) untersuchten den Antitoxingehalt des Serums von Pferden, die gegen Diphtherie immunisiert wurden, Morgenroth[5]) die Verhältnisse bei der Immunisierung gegen das Labferment, Bulloch[6]) das Auftreten der hämolytischen Antikörper bei der Behandlung von Versuchstieren mit Blutkörperchen, v. Dungern[7]) verfolgte aufs genaueste das Serum auf seinen Präcipitingehalt, Jörgensen und Madsen[8]) das Schicksal der Cholera- und Typhusantikörper bei der Immunisierung, Madsen bemühte sich sogar, dem Vorgang eine mathematische Formulierung zu geben.

1) Hofmeisters Beitr. Bd. VI (1904); hier auch die übrige Literatur.
2) Deutsche mediz. Wochenschr. 1891.
3) Zeitschr. f. Hygiene Bd. 13 (1893).
4) Annal. de l'Institut Pasteur 1897 und 1899, s. auch Dean, Trans. of the Path. Soc. of London 1900.
5) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 26 (1899).
6) Transact. of the Path. Soc. of London (1901) u. Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 29 (1901).
7) v. Dungern, Die Antikörper, Jena 1903.
8) Festschrift zur Eröffnung des Serum-Instituts, Kopenhagen 1902, s. auch Jörgensen, Dissert. Kopenhagen 1904.



Curve 1.

Antilabgehalt der Milch einer Ziege bei der Behandlung mit Lab. — Nach Injektion von Lab keine Abnahme des Antilabs. Nach Morgenroth, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 26, 1899.

Im allgemeinen geht der Gehalt an Antitoxin nach einer Gifteinverleibung schnell herunter, steigt dann schnell wieder an und zwar bei der allmählich vorschreitenden Immunisierung zu immer höheren Punkten. Jedoch wird der höchste erreichte Gipfel nur kurz innegehalten, schnell erfolgt dann ein Abfall auf eine Höhe, die zwar oft höher liegt als die Kurve vor dem letzten Akt der Immunisierung aber doch erheblich tiefer als der Gipfel selbst. Die neue Giftzufuhr braucht keineswegs immer zu einer Verminderung des Antitoxins im Blutserum zu führen, vielmehr kann unter Umständen die Kurve nach einem Akt der Immunisierung gleich steigen oder gradlinig weiter verlaufen, um dann später nach Beendigung der meistens zu beobachtenden Latenzzeit direkt zu steigen. Sehr bemerkenswerte Beobachtungen hat auf diesem Gebiete von Dungern gemacht. v. Dungern zeigte, dass zwischen dem Verschwinden der eingespritzten Substanz aus dem Blut und dem Auftreten des Antikörpers eine bestimmte Zeit verstreicht und dass diese Zeit kürzer wird, wenn die Einspritzungen wiederholt werden.[1]) Diese kürzere Latenzzeit zwischen der Einspritzung und dem Auftreten des Antikörpers scheint eine sehr wesentliche Veränderung zu sein, die der Organismus neu erworben hat. Denn wenn auch bei einem früher immunisierten Tier gar

[1]) Siehe auch Cole, Zeitschr. für Hygiene Bd. 46.

kein Antikörper mehr im Blut ist, so erfolgt die Neubildung nach der Einspritzung schneller als bei normalen Tieren. Die Beschleunigung der Antikörperbildung wird aber nur durch dasselbe Antigen hervorgerufen, selbst nahe verwandte Stoffe sind in der Beziehung wirkungslos.[1]) v. Dungern benutzte eiweisshaltige Flüssigkeiten als

Curve 2.

Antitetanotoxingehalt der Milch einer Ziege bei der Behandlung mit Tetanustoxin. — Der durch den Pfeil bezeichneten Injektion des Toxins folgt zunächst eine starke Abnahme des Antitoxins. — Versuch von Brieger und Ehrlich, wiedergegeben nach Morgenroth, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 26, 1899.

Antikörperbildner. Es ergab sich, dass die Eiweisskörper nicht im Blut bleiben, also wahrscheinlich in die Organe gelangen; bei normalen

[1]) v. Dungern, Jena 1904 (Festschrift für Koch).

Tieren kann diese Einwanderung in die Organe durch vorhergehende Einspritzung anderer Eiweissstoffe verhindert werden, bei immunisierten nicht. Hier kommt das zur Immunisierung schon früher benutzte Eiweiss in die Organe, auch wenn man ihm Eiweisskörper vorausschickt, die bei normalen Tieren ihm den Eintritt in die Organe versperren würden.

Wenn auch alle Untersuchungen insofern ein übereinstimmendes Resultat zeitigten, dass eine Antikörperbildung im allgemeinen nach der Vorbehandlung mit dem zugehörigen Antigen erfolgt, so sind doch auch die zahlreichen Arbeiten von grossem Interesse, welche untersuchten, inwieweit die Antikörperbildung auf die Antigenzufuhr durch pharmakologische und toxikologische Beeinflussung der Versuchstiere quantitativ gesteigert oder vermindert wird. Von den zahlreichen Beobachtungen seien hier nur einige Beispiele hervorgehoben. Salomonsen und Madsen[1]) beobachteten eine Steigerung der Diphtherie-Antitoxinproduktion nach Pilocarpinjektionen, also einer im allgemeinen die Organsekretion anregenden Substanz, ferner nach Aderlässen[2]), Friedberger[3]) sah bei akuter Alkoholvergiftung eine Steigerung der Antikörperbildung, bei chronischer eine Abnahme, P. Th. Müller[4]) untersuchte zahlreiche Stoffe in dieser Hinsicht und stellte u. a. eine starke Verminderung der Antikörperbildung bei der Phlorizinvergiftung fest. Um ein Zustandekommen der Antikörperbildung durch die Zufuhr einer auf den Organismus wirkenden Substanz scheint es sich bei Beobachtungen von Ehrlich und Shiga[5]) zu handeln. Behandelten sie die Versuchstiere nach der Infektion mit Trypanosomen, mit Trypanrot, einem Farbstoff, der durch die Kombination von einem Molekül Benzidinmonosulfosäure und zwei Molekülen Naphthylamindisulfosauren Natrium entsteht, so wird die tödliche Krankheit nicht nur geheilt, sondern anscheinend auch Immunität erzielt. Dabei ist das Trypanrot ohne direkten Einfluss auf die Trypanosomen.

Den Beobachtungen, dass nach der Beibringung bestimmter Substanzen der Antikörpergehalt des Blutes sich ändert, reihen sich Befunde an, nach denen bei manchen Krankheiten Antikörper im Blut zu finden sind, die nicht im direkten Zusammenhang mit dem Krankheitsgift zu stehen scheinen. So fand z. B. Lüdke[6]) bei der Chlorose und dem Ikterus einen verhältnismäfsig starken Gehalt des Blutes an Antikörpern gegen den Typhusbazillus.

---

1) Compt. rend. de l'acad. d. sciences Bd. 126 (1898).

2) Annal. de l'Institut Pasteur 1898; s. auch Roux u. Vaillard ib. 1893.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1904.

4) P. Th. Müller, Arch. f. Hygiene Bd. 51 (1904); hier zahlreiche Literatur.

5) Berl. klin. Wochenschr. 1904.

6) Berl. klin. Wochenschr. 1905 u. Deutsches Arch. f. klin. Med. (1904)

Nachdem man die Antikörperbildung während der Immunisierung kennen gelernt hatte, wollte man natürlich erfahren, wo im Organismus diese Neubildung erfolgt. A priori war zu erwarten, dass hier eine Leistung der Zellen vorliegt, da ja auch alle übrigen Substanzen im Körper anscheinend von den Zellen gebildet werden. Die ersten Befunde wurden von Pfeiffer und Marx[1]) mitgeteilt, welche bei der Immunisierung gegen Cholerabakterien die Antikörper im Knochenmark, der Milz und den Lymphdrüsen früher als im Blut fanden. Ganz die gleichen Befunde wurden bei zahlreichen anderen Beispielen beschrieben, so dass Metschnikoff[2]) vermutet hat, dass die blutbildenden Organe besonders zur Antikörperbildung befähigt seien. Nun ist zunächst nicht ohne weiteres sicher, ob diese Organe, in denen man die Antikörper zunächst findet, auch die Produktionsstätten sind, es könnten auch die Depots sein. Von bekannten chemischen Stoffen wissen wir, dass z. B. der Harnstoff in der Leber gebildet, aber keineswegs hier in besonders hoher Konzentration gefunden wird, während die Leber Eisen, das von irgend woher zu ihr gelangt, aufspeichern kann. Sodann hat man[3]) gelegentlich auch andere Organe gefunden, welche Antikörper produzieren, sodass viele Autoren glauben, die Fähigkeit zur Antikörperbildung komme den verschiedensten Organzellen zu. Ehrlich[4]) hatte beobachtet, dass man Tiere gegen Abrin so immunisieren könne, dass man das Gift in das eine Auge in steigenden Dosen bringt. Dann wird zunächst das eine Auge immun und es kommt gleichzeitig zum Auftreten von Antikörpern im Serum. Roemer[5]) hat nun angenommen, dass man in dem so immunisierten Auge auch zuerst Antikörperbildung beobachten kann; seine Versuche sind nicht ganz überzeugend ausgefallen. Jedoch war sein Gedankengang in der Hauptsache richtig und v. Dungern[6]) konnte bei seinen Versuchen über die Antikörper gegen Eiweissstoffe eine Bildung des Antikörpers im Auge bei lokaler Eiweisszufuhr in der Tat feststellen. Bail[7]) konnte zeigen, dass Bakterien, die man in Körperhöhlen einspritzt, am Ort der Infektion zuerst verändert werden. Wassermann und Citron[8]) fanden bei

1) Deutsche med. Wochenschr. 1898 u. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 27 (1898). — Entsprechende Versuche haben angestellt: A. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. 1898 (Typhus); M. Wassermann, Deutsche med. Wochenschr. 1899 (Pneumokokken); Roemer, Graefes Archiv f. Ophthalmologie, Bd. 52 (1901) für das Abrin s. auch Emden, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 30; Rath, Zentralbl. f. Bakteriol. 1899.

2) Lehrbuch 1901.

3) Siehe Sick, Deutsch. Archiv f. klin. Mediz. 1904.

4) Deutsche mediz. Wochenschr. 1891.

5) Archiv f. Ophthalmolo ie. Bd. 52 (1901).

6) v. Dungern, die Antikörper, Jena 1903.

7) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 49 (1905).

8) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 49 (1905) u. Deutsche med. Wochenschr. 1905.

der Einführung der Bakterien in Körperhöhlen und in abgegrenztes Bindegewebe hier zuerst die Antikörper. P. Th. Müller[1]) hält es für möglich, dass in manchen Fällen von natürlicher Immunität gegen Bakterien sofort am Orte des Eindringens der Mikroorganismen Antikörper auftreten und sie zerstören.

Nach diesen Darlegungen haben wir ein Recht. die Antikörperbildung in die Organe zu verlegen, aus denen die neugebildeten Substanzen ins Blut übertreten. Damit reiht sich die Antikörperbildung und Abscheidung unter die Prozesse ein, die man als innere Sekretion zusammenfasst, womit zugleich die Verwandtschaft mit der Funktion der Drüsen und ihrer Sekrete betont wird.

Woraus nun in den Organen die Antikörper entstehen, ist noch eine offene Frage. Die Schnelligkeit, mit der sie nach der immunisierenden Giftzufuhr fertig im Blut erscheinen, z. B. bei der Choleraimmunisierung im Zeitraum von Stunden, macht es wahrscheinlich, dass Vorstufen in den Zellen vorhanden sind, die vielleicht unter der Einwirkung der Organfermente in die Antikörper übergehen können. Wichtig ist jedenfalls, dass im allgemeinen das Antigen erst in die Zelle gelangt sein muss, wenn der Prozess in Gang gebracht werden soll.

Wenn nicht durch Immunisierung der Antikörperbestand des Blutserums immer wieder erneuert wird, so vermindert sich allmählich die Quantität der Antikörper. Inwieweit dabei Zerstörung, inwieweit Ausscheidung eine Rolle spielt, ist schwer zu sagen. Sicher ist, dass Antikörper ausgeschieden werden, da man in der Milch[2]) und im Harn diese Substanzen gefunden hat. Über den Mechanismus, der den Austritt von Antikörpern aus der Blutbahn ermöglicht, hat Wessely[3]) interessante Versuche angestellt. Wenn man an der Konjunktiva durch Salze einen Reiz anbringt, so wird dadurch reflektorisch die Durchlässigkeit der Ciliargefässwände für Bestandteile des Blutserums erhöht und man sieht in der vorderen Augenkammer Bluteiweiss erscheinen. Machte nun Wessely entsprechende Versuche bei Tieren, die Antikörper im Serum hatten, so erfolgte auch deren Übertritt in die vordere Augenkammer.

Neben dem Auftreten der Antikörper, die ja die wesentlichste Veränderung des Blutserums während der Immunisierung darstellen, ist vorauszusehen, dass auch in den Zellen des Körpers sich grosse Umwälzungen vollziehen. Schon der Umstand, dass die Bildung der Antikörper in den Zellen erfolgt, macht das wahrscheinlich. Nun hat man aber ferner

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 34 (1903).

[2]) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 13 (1893). — Brieger und Ehrlich, Antikörper in der Milch.

[3]) Deutsche mediz. Wochenschr. 1903, s. auch die wichtigen Arbeiten von Römer, Arch. f. Ophthalmol. 1905.

gesehen, dass durchaus nicht immer der Gehalt des Serums an Antikörpern dem Grade der Immunität entspricht. Das scheint nach verschiedenen Richtungen beachtenswert zu sein. Zunächst haben namentlich Roux[1]) und Behring darauf hingewiesen, dass die Sera von immunisierten Tieren durchaus gleiche Wirksamkeit gegenüber Toxinen im Reagensglas haben können, aber das eine hat vielmehr als das andere die Fähigkeit, ein Tier gegen Gift zu schützen. Ferner sind immunisierte Tiere manchmal gegen Toxine sehr empfindlich, obwohl sie viel Antitoxin im Serum haben, umgekehrt wenig empfindlich ohne dass sie Antitoxin in irgend erheblicher Menge besitzen. Behring hat darum bald nach der Entdeckung der Antitoxine angenommen, dass neben der Antitoxin-Immunität eine histogene Immunität durch die Immunisierung erworben wird. Die Veränderung, die wir dabei in den Organen voraussetzen müssen, sind freilich nicht leicht zu verfolgen, am leichtesten noch an den Blutzellen, deren Empfindlichkeit bei der Immunisierung Schwankungen unterliegt. Dabei kann die Empfindlichkeit abnehmen und zunehmen.[2]) Kretz[3]) fand, dass normale Tiere auf ganz neutrale Toxin-Antitoxingemische nicht reagieren, wohl aber immunisierte; der Verfasser nimmt an, dass hier die Zellen avider sind und das Toxin der Verbindung von Gift und Gegengift entreissen.

Auf Veränderungen in den Organen weisen auch die früher erwähnten Beobachtungen von Dungern[4]) hin, dass Eiweisskörper bei wiederholten Injektionen von den Organen festgehalten werden und die von P. Th. Müller[5]) beschriebenen Veränderungen des Fibrinogengehaltes an den Orten der Antikörperbildung.

VIII. Über Lysine und andere Cytotoxine.

Die Kenntnis der Antikörper hat eine besondere Vertiefung gewonnen durch das Studium der Antikörper im Blutserum, welche fähig sind, tierische und pflanzliche Zellen zu zerstören. Der Einfachheit halber spricht man dabei von einer Auflösung der Zellen und nennt die in Frage kommenden Antikörper »Lysine«. Besonders eingehend sind die

---

1) Cruveilhier, Annal. de l'Inst. Pasteur 1905.

2) Camus und Gley, Arch. de Pharmakodyn. u. Annal. de l'Institut Pasteur 1899; Kossel, Berl. klin. Wochenschr. 1898; Ehrlich u. Morgenroth, Berl. klin. Wochenschr. 1900; Gesammelte Abhandl. 1904; Tschistowitsch, Annal. de l'Institut Pasteur 1899; Jacoby, Hofmeisters Beitr., Bd. VI, 1904.

3) Karlsbader Naturforscher-Versamml. 1902.

4) v. Dungern, die Antikörper, Jena 1903; siehe auch Friedemann u. Isaak, Ztitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie, Bd. I (1905).

5) Hofmeisters Beitr., Bd. VI (1905).

Antikörper gegen die roten Blutkörperchen, die sogenannten Hämolysine und die gegen Bakterien, die Bakteriolysine erforscht. Den Untersuchungen über die Hämolysine und Bakteriolysine reihen sich dann die Studien über die Serumwirkungen gegenüber Organzellen an. Die hier im Serum angenommenen, den Lysinen entsprechenden Stoffe nennt man Cytotoxine. In dem Namen Cytotoxine kommt so recht zur Geltung, dass wir die gleichen Substanzen, je nach unserem augenblicklichen Standpunkt als Toxine oder als Antikörper auffassen können. Spritzen wir einem Tier Zellen ein und diese werden im Serum des mit den Zellen vergifteten Tieres zerstört, so wirkt die Serumsubstanz als Antikörper des Tieres, das uns als solches zur Zeit interessiert. Stehen wir ein anderes Mal den isolierten Zellen als Organismen gegenüber und schädigen sie durch ein Serum, so können wir nunmehr die Serumsubstanz als ein gegen die Zellen gerichtetes Toxin ansprechen.

Schon vor Jahrzehnten, als man erkannte, dass man ein Tier durch die Transfusion artfremden Blutes schädigt, beobachtete man, dass die eingespritzten Blutkörperchen im Serum zugrunde gehen und dass das Serum auch im Reagensglas Blutkörperchen zerstören kann. Dabei wird das Blut lackfarben, durchsichtig. Äusserlich erhält man dasselbe Bild, wie wenn man die Blutkörperchen durch Übertragung in destilliertes Wasser oder durch irgendwelche Blutgifte zerstört. Die Lösung der Blutzellen ist nur ein Austritt des Hämoglobins aus den zerstörten Blutkörperchen. Die Reaktionen, welche dazu führen, spielen sich durchweg an dem Stroma der Zellen ab, welches sich in der Art verändert, dass es nunmehr den Farbstoff austreten lässt. Grundsätzlich nicht verschieden von der Lysis der Blutkörperchen ist die Agglutination der Zellen, bei denen dieselben durch den Giftstoff aus ihrem Medium in Klumpenform niedergeschlagen werden. Auch hier ist das Hämoglobin an der eigentlichen Reaktion nicht beteiligt, sondern wird nur mit dem Stroma mitgerissen.

Hier wollen wir einige kurze historische Bemerkungen über die Lysine einflechten, weil wir so am besten in die Entwicklung unserer heutigen Kenntnis hineinkommen. Schon verhältnismäfsig frühzeitig hatte man erkannt, dass eingeführte Zellen, insbesondere Bakterien im Körper zugrunde gehen können. Man beobachtete, dass bei Infektionen die Bakterien aus dem Blute verschwinden, ohne dass eine entsprechende Ausscheidung durch den Harn und die übrigen Ausscheidungswege des Organismus zu bemerken war. Auch an die Möglichkeit, dass die Bakterien direkt vom Blute zerstört werden, hatte man gedacht und Traube[1]) als Stütze für diese Annahme die verhältnismäfsig geringe Neigung des Blutes zur Fäulnis angeführt.

[1]) Jahresber. d. Schles. Gesellsch. f. vaterländ. Cultur 1874. (Abgedruckt in M. Traube, Gesamm. Abhandl., Berlin 1899.)

Wie Flügge und seine Schüler später herausfanden, hat bereits 1884 Grohmann[1]) unter der Leitung von Alexander Schmidt gefunden, dass Mikroorganismen durch Blutplasma geschädigt werden, 1887 hat Fodor[2]) sich bemüht, den experimentellen Beweis der auch extravasculär demonstrierbaren Zerstörung von Bakterien durch Blut zu erbringen, im gleichen Jahre gab Metschnikoff[3]) an, dass Milzbrandbazillen abgeschwächt werden, wenn man sie im Serum immunisierter Tiere züchtet. Flügge[4]) und seinen Schülern Nutall[4]) und Nissen[4]) war es vorbehalten, in exakten und überzeugenden Arbeiten festzustellen, dass die Blutflüssigkeit eine bakterienzerstörende Substanz besitzt. Es handelte sich hier um eine gross angelegte Reihe experimenteller Studien, welche die Ursachen der Immunität aufklären sollten. Von Interesse ist zu sehen, wie wichtig theoretische Erwägungen für den Fortschritt der Erkenntnis waren. Denn man kann sagen, dass nicht nur die grundlegenden Arbeiten der Flüggeschen Schule, sondern noch eine ganze Anzahl weiterer Entdeckungen auf dem Gebiete der Bakteriolyse veranlasst sind durch die Absicht der Forscher zu der Lehre Metschnikoffs über die Bedeutung der Phagocytose, auf die wir natürlich noch besonders eingehen werden, kritisch Stellung zu nehmen.

Nutall gelangte zu der Erkenntnis, dass die Körpersäfte, wie z. B. der Humor aqueus und der Liquor pericardii und namentlich das Blut, auch ohne dass Leukocyten in ihm enthalten sind, das Vermögen besitzt, pathogene Bakterien zum Absterben zu bringen. Diese Eigenschaft ist an eine Substanz gebunden, die ausserhalb des Körpers schnell zugrunde geht und durch die Einwirkung einer Temperatur von 55 ^{0} zerstört wird.

Nissen ergänzte Nutalls Befunde ebenfalls im Laboratorium Flügges durch den wichtigen Nachweis, dass Plasma und Serum gleich wirksam sind, dass durch eine bestimmte Serummenge immer nur eine begrenzte Zahl von Bakterien vernichtet wird und dass das Blut eines Tieres nach der Einführung von Bakterien weniger von der bakteriziden Substanz besitzt.

In diesem Zeitpunkt beginnt auch bereits Behring[5]) sich mit grundlegenden Versuchen an der Erforschung der Schutzstoffe des Blutserums zu beteiligen. In einer auf Anregung von Robert Koch entstandenen, gemeinsam mit Nissen durchgeführten Arbeit zeigte er,

[1]) Über die Einwirkung des zellfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Mikroorganismen. — Dorpat 1884.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. 1887.

[3]) Ann. de l'Institut Pasteur 1887.

[4]) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV (1888) u. Bd. VI (Nissen) 1889.

[5]) Behring und Nissen, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 8 (1890).

dass gewisse Parallelen zwischen der Immunität eines Tieres gegenüber einem Mikroorganismus und dem Gehalt des Serums an bakteriziden Stoffen besteht. Seinem kritischen Blick entging aber nicht, dass diese Regel wesentliche Ausnahmen zeigt. Behring und Nissen entdeckten auch, dass bei der Erwerbung einer Immunität gegen Bakterien — sie untersuchten Meerschweinchen, die Pfeiffer gegen den Vibrio Metschnikoff immunisiert hatte — im Serum Stoffe auftreten, welche sie zerstören können. Sofort wurde die Frage richtig formuliert, ob der fragliche Stoff aus Organen ins Blut gelangt oder im Blute entsteht. Es wurde nicht übersehen, dass solche Lysine bei anderen Immunisierungen fehlen, festgestellt, dass die immunisatorisch erlangten Lysine von denen, die im normalen Rattenserum auf den Milzbrandbazillus wirken, verschieden sind, also bereits erkannt, dass es eine Mehrzahl derartiger Substanzen gibt.

Buchner[1]) im Verein mit Voit, Sittmann und Orthenberger bestätigten und erweiterten diese Beobachtungen. Buchner taufte die Stoffe Alexine, wie man auch noch heute, wenn auch mit etwas abgeänderter Bedeutung neben der Bezeichnung »Lysine« sie nennt. Die Alexine sind schwer diffusible Stoffe, die in dieser Beziehung den Eiweisskörpern nahe stehen. Im gänzlich salzfreien Serum sind sie nicht mehr wirksam, obwohl sie selbst nicht kristalloide Substanzen sind. Die Alkaleszenz des Blutserums ist kein ausschlaggebendes Moment für die Alexinwirkung, durch Kältewirkung werden die bakteriziden Snbstanzen des Serums durchaus nicht geschädigt. Besonders eingehend wurde studiert, was die früheren Autoren auch schon angedeutet hatten, dass sich sowohl das Serum verschiedener Tiere in Bezug auf den Gehalt an Alexinen verschieden verhält als auch, dass ein und dasselbe Serum gegenüber verschiedenen Mikroorganismen über eine verschieden intensive Wirksamkeit verfügt.

Einige Tabellen aus Buchners Arbeit mögen eine Vorstellung von der Wirksamkeit der Alexine geben. Es wurde immer bestimmt, wie viel Kolonien auf Platten noch aufgehen, nachdem eine bestimmte Bakterienzahl eine Versuchszeit mit einer bestimmten Serummenge in Berührung bei Brutschranktemperatur war.

Ausser den schon besprochenen Punkten zeigen die Tabellen, dass das Blut seine Eigenschaft, ein guter Nährboden für Bakterien zu sein, neben seiner bakteriziden Funktion zur Geltung bringen kann; denn die Bakterien, welche nicht getötet worden sind, vermehren sich nachher üppig.

Weitere Fortschritte machte man erst, als man anfing, das bakterizide Vermögen der Immunsera genauer zu studieren. Behring hatte

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol. 1889 und Arch. f. Hygiene 1890.

Auf Baktericidie untersuchte Flüssigkeit	Bakterienart	Zahl der Bakterien		
		Bei Beginn des Versuches	Nach 2 Stunden	Nach 23 1/2 Stunden
Serum	Typhus	5270	7	0
„	„	4950	6	0
„	„	5625	5	0
Serum, 1 Stunde auf 55° erhitzt	„	9678	9750	Sehr starke Vermehrung der Bazillen
„	„	3500	9700	
„	„	6930	7560	

Bakterienart	Zahl der Bakterien		
	Nach 1 Stunde	Nach 3 1/2 Stunden	Nach 7 1/2 Stunden
Cholera	8250	13	4
„	9625	?	12
Typhus	5087	2	4
„	7245	8	7
Schweinerotlauf	8550	1323	1105
„	12 032	825	715
Bac. foetidus	285	5	0
Bac. pyocyaneus	8375	1386	1152
Milzbrand	1080	147	25 200
„	1311	415	34 800
„	6300	ca. 39 000	212 625
Blut 1 Stunde 55° „	381	9450	10 800
„	567	?	12 000

schon, wie bereits erwähnt wurde, gesehen, dass Tiere, die gegen den Vibrio Metschnikoff immunisiert waren, eine gegen dieses Bakterium gerichtete, bakterizide Substanz im Serum haben. Pfeiffer[1]) entdeckte 1894, dass im Blut von Tieren, die gegen Cholera immunisiert waren, Cholerabazillen zugrunde gehen und fand ferner, dass die Bazillen in der Bauchhöhle der immunisierten Tiere abgetötet werden. Diese Studien Pfeiffers sind das Fundament der heutigen Lysinlehre; wir müssen auf sie auch in Bezug auf Einzelheiten genau eingehen.

Das Phänomen, dass in der Bauchhöhle immunisierter Tiere Cholerabakterien zugrunde gehen, wie man durch direkte mikroskopische Unter-

1) Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 18 (1894), s. auch Pfeiffer und Wassermann, Bd. 14 (1893).

suchung nachweisen kann, erwies sich als streng spezifisch, bezog sich immer nur auf die zur Immunisierung benutzte Bakterienart. Daher ist das »Pfeiffersche Phänomen« zu einer spezifischen Immunitätsreaktion geworden. Pfeiffer beobachtete ferner, dass man Abtötung der Cholerabakterien auch vollkommen erzielt, wenn man die Bakterien mit dem Serum eines immunisierten Tieres zusammen in die Bauchhöhle eines normalen Tieres bringt. Es macht keinen Unterschied, wenn das Serum vorher auf etwa 60° für einige Zeit erhitzt wurde. Den Vorgang der Abtötung konnte Pfeiffer unter dem Mikroskop verfolgen, wenn er die aus der Bauchhöhle entnommene, Bakterien enthaltende Flüssigkeit im hängenden Tropfen untersuchte.

Soweit führte Pfeiffer die Frage und kam zu dem Ergebnis, dass zwei Faktoren bei der Bakteriolyse zusammen wirken müssten. Hier setzte Metschnikoffs[1]) und seines Schülers Bordet[1]) erfolgreiche Tätigkeit ein. Es ist von grossem historischen Interesse, zu sehen, wie der Fortschritt der Erkenntnis dadurch bedingt wurde, dass Metschnikoff in seiner unermüdlchen und geistvollen Art sich bemühte, die Entdeckungen Pfeiffers mit seiner Phagocytenlehre in Übereinstimmung zu bringen. Metschnikoff wies nach, dass man den ganzen Vorgang der spezifischen Bakteriolyse Pfeiffers von Anfang an im Reagensglas sich abspielen lassen kann. Es ist nämlich nicht nötig, Immunserum und Bakterien in die Bauchhöhle zu spritzen und erst diese Faktoren der Einwirkung des Organismus auszusetzen, damit Bakteriolyse erzielt wird. Die Bakteriolyse erfolgt auch, wenn normale Bauchhöhlenflüssigkeit mit dem Immunserum und den Bakterien gemischt wird. Bordet entdeckte dann sofort im Laboratorium von Metschnikoff, dass man in dessen Experiment die Bauchhöhlenlymphe auch durch das Blutserum eines normalen Tieres ersetzen kann. Damit war ja wahrscheinlich, dass unter Umständen auch das Immunserum allein die gesamte Leistung der Bakteriolyse müsste ausführen können. Durch eine sehr exakte Analyse hat Bordet dem Phänomen zu einer gewissen vorläufigen Aufklärung verholfen. Bordet zeigte, dass ganz frisches, direkt aus dem Tierkörper entnommenes Blutserum des immunisierten Tieres bakteriolytisch gegen den Cholerabazillus wirkt. Aber auch wenn es durch Erhitzen auf 60° jede Wirksamkeit verloren hat, so wird es wieder sehr aktiv, wenn man normales Serum zufügt. »Donc deux liquides, bactericides à peine isolément, forment un mélange fortement antiseptique.«

Es war also festgestellt, dass die Bakteriolyse zustande kommt durch die Mitwirkung von zwei Substanzen, von denen die eine sich immer im normalen Organismus findet, aber sehr unbeständig ist. Sie wird

[1]) Annal. de l'Institut Pasteur 1895.

durch Erwärmen geschädigt, ist thermolabil. Die andere ist, wenn überhaupt, beim normalen Tier nur in geringer Menge im Blutserum vertreten, reichlich dagegen im Serum entsprechend immunisierter Tiere, sie verträgt eine gewisse Temperatureinwirkung, sie ist thermostabil.

Wenige Jahre später wurden die entsprechenden Feststellungen auch für die Hämolysinwirkung gemacht. Wir haben schon gesehen, dass das Phänomen der Zerstörung roter Blutkörperchen durch Blutserum ein längere Zeit bekanntes ist. Mit genialem Fernblick hatte schon 1889 Metschnikoff[1]) auf die Analogien zwischen Bakteriolyse und Hämolyse hingewiesen, Daremberg[2]) und Buchner[3]) stellten auch experimentelle Parallellismen zwischen beiden Vorgängen (Zerstörung durch Erhitzung auf 50°) fest und Buchner nahm sogar an, dass beides eine Funktion desselben »Alexins« sei. Ganz wie bei den Bakteriolysinen kam auch hier die Vertiefung der Erkenntnis erst, als man lernte, künstlich hochwirksame Hämolysine herzustellen. Das gelang gleichzeitig und unabhängig von einander den italienischen Forschern Belfanti und Carbone[4]) sowie Metschnikoff in gemeinsamer Arbeit mit seinem damaligen Mitarbeiter Bordet.[5]) Belfanti und Carbone fanden, dass Blut von Pferden, die mit Kaninchenblut vorbehandelt waren, giftig für Kaninchen wird. Metschnikoff hatte bei Gelegenheit anderer Forschungen gesehen, dass die Blutkörperchen von Gänsen im immunisierten Organismus von Säugetieren aufgelöst werden. Bordet erkannte in einer fundamentalen Experimentalstudie, dass die Hämolyse ganz so wie die Bakteriolyse sich abspielt. Meerschweinchen wurde Kaninchenblut injiziert. Das Serum der Meerschweinchen, welches normal nur sehr wenig lytisch auf die Blutkörperchen des Kaninchens wirkt, wird dann sehr wirksam. Diese Wirkung wird durch vorsichtige Erwärmung auf 55—60° aufgehoben, das unwirksam gewordene Immunserum kann aber jederzeit durch geringe Mengen frischen Kaninchen- oder Meerschweinchenserums wieder aktiviert werden. Wurde Hühnerblut Kaninchen eingespritzt, so traten dieselben Erscheinungen auf; interessant war auch bei diesen Versuchen die mikroskopische Kontrolle der Versuche. Bei der Hämolyse der Hühner-Blutkörperchen durch das Kaninchenserum wurde nämlich der Kern der Blutzellen nicht angegriffen.

Löst das Serum eines Tieres die Blutkörperchen einer anderen Spezies, so nennt Ehrlich den lösenden Stoff ein Heterolysin;

1) Annal. de l'Institut Pasteur 1889.
2) Arch. de med. exper. 1891.
3) Arch. f. Hygiene Bd. 17.
4) Belfanti u. Carbone, Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. Giorn. d. R. Acad. di med. di Torino 1898.
5) Annal. de l'Institut Pasteur 1898.

Heterolysine kommen direkt in der Natur vor, ausserdem können sie, wie wir gesehen haben, immunisatorisch erzeugt werden. In seltenen Fällen löst das Serum eines Individuums die Blutkörperchen eines anderen Individuums derselben Spezies. Dann spricht man von Isolysinen. Isolysine haben Ehrlich und Morgenroth künstlich herstellen können, indem sie Ziegen mit Blutkörperchen anderer Ziegen vorbehandelten. Dagegen gelang es ihnen nicht, einem Tier sein Serum so zu verändern, dass es die eigenen Blutkörperchen löste. »Autolysine« wurden also nicht gebildet oder jedenfalls ihre Wirksamkeit verhindert.

Nunmehr waren die Grundfragen der Lysinforschung beantwortet und diese Beobachtungen wurden allgemein bestätigt. Es galt jetzt, den feineren Zusammenhang der einzelnen Erscheinungen aufzuklären. Hier setzt die Reihe der Arbeiten von Ehrlich und seinen Mitarbeitern [1]) Morgenroth, v. Dungern, Sachs, Neisser und Wechsberg, Kyes u. a. ein. Klar war es, dass die Fragestellungen bei der Hämolyse und der Bakteriolyse ganz analoge waren, mag es sich nun um dieselben oder um verschiedene Substanzen bei beiden Vorgängen handeln. Mit den Hämolysinen lässt sich viel leichter experimentieren, da man verdünnte Blutlösungen gut abmessen kann und die Zerstörung der Körperchen ohne weiteres makroskopisch sieht. So kam es, dass viele prinzipielle Punkte zuerst bei den Hämolysinen ihre Beantwortung fanden.

Zunächst wollte man natürlich wissen, wie das Zusammenwirken von zwei Substanzen bei der Lysis sich gestaltet. Verändert die eine erst die Zelle so, dass die zweite sie nun gänzlich zerstören kann? Treten beide unabhängig von einander mit der Zelle in Verbindung? Übt vielleicht die eine nur einen katalytischen, fermentativen Einfluss bei der Reaktion der anderen mit der Zelle? Dient die eine gar nur als ein Lösungsmittel? Verändert Substanz A vielleicht nur Substanz B so, dass sie nun zur Einwirkung auf die Zelle geeignet ist? Oder gehen beide Stoffe eine Synthese ein und erst der zusammengesetzte Körper ist das eigentliche Zellgift?

Wir mussten alle diese Möglichkeiten hier erwähnen, weil sie alle mehr oder weniger in der Debatte sich geltend gemacht haben.

Sofort wurde durch Ehrlich und Morgenroth festgestellt und von Bordet [2]) ebenfalls erkannt, dass sich die thermostabile Substanz, die in grösserer Menge sich nur im Immunserum findet, von der thermolabilen des Normalserums in einem wesentlichen Punkte deutlich unterscheidet. Bevor wir aber darauf eingehen, müssen wir Namen für beide

[1]) Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, Berlin 1904; s. auch Sachs, Die Hämolysine, Wiesbaden 1902 (Abdruck, separat erschienen, aus Lubarsch-Ostertag).

[2]) Annal. de l'Institut Pasteur 1899—1904.

Stoffe wählen. Nach der Wärmebeständigkeit können wir sie nicht ohne weiteres bezeichnen, da sich später herausstellte, dass hierin kein prinzipielles Verhalten vorliegt. Von den zahlreichen Namen, die man im Laufe der Zeit den Körpern gegeben hat, benutzen wir hier für die zumeist nur im Immunserum reichlich vorhandene den nichts vorwegnehmenden Namen »Immunkörper«. für die Normalserumsubstanz den Ausdruck »Komplement«.

Bisher ist natürlich nur bewiesen, dass man mindestens einen Immunkörper und ein Komplement unterscheiden muss. Ob diese Bezeichnungen aber nur Sammelbegriffe für zwei Gruppen von Substanzen sind, bleibt zunächst noch eine offene Frage.

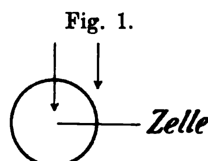
Ehrlich und Morgenroth beobachteten nun, dass der Immunkörper viel leichter und direkter von den Zellen aufgenommen wird als das Komplement.

Bei derartigen Versuchen bedient man sich als des geeigneten technischen Hülfsmittels der Zentrifuge. Man bringt z. B. ein erwärmtes, inaktiviertes Immunserum mit roten Blutkörperchen zusammen und nachdem man für eine etwaige Reaktion die nötige Zeit hat verstreichen lassen, zentrifugiert man das Gemisch. Nun kann man sich überzeugen, dass die Blutkörperchen, die von der früher den Immunkörper enthaltenden Flüssigkeit getrennt sind, von normalem Serum so gelöst werden, wie es vorher nur möglich war, wenn das inaktivierte Immunserum gleichzeitig hinzugesetzt wurde. Die Flüssigkeit hatte dagegen ihre Wirksamkeit eingebüsst und in geeigneten Versuchsbedingungen konnte Morgenroth sogar nachweisen, dass die wirksame Substanz des Immunserums sich den damit beladenen Zellen wieder entreissen lässt oder wie Pfeiffer und Friedberger[1]) bei den Bakteriolysinen beobachteten, von selbst wieder frei werden kann.

Wiederholt man diese Versuche in der gleichen Anordnung mit dem Normalserum, welches activiert, so kann man sich nicht davon überzeugen, dass eine Substanz in die Zellen eintritt. Hat man aber erst das Immunserum auf die Zellen einwirken lassen und bringt nun nachträglich das Normalserum hinzu, so verschwindet auch das Komplement aus der Flüssigkeit.

Über den wahrscheinlichsten Reaktionsmechanismus bestehen zwei Annahmen. Einmal die von Bordet aufgestellte, dass beide Substanzen direkt auf die Zelle einwirken. Diese Annahme liesse sich etwa so im Bilde (Fig. 1) ausdrücken:

Fig. 1.

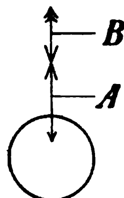


Das heisst also, erst wenn der Immunkörper gewirkt hat, kann das Komplement wirken, aber seine Tätigkeit ist auch

1) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 34 (1903).

direkt auf die Zelle eingestellt. Sodann die Ansicht von Ehrlich, nach der überhaupt nur die Immunserumsubstanz (A) an die Zelle direkt herantritt, während die Normalserumsubstanz (B) nur durch Vermittlung von A mit der Zelle in Verbindung steht. Das Bild dafür (Fig. 2) wäre etwa folgendes.

Fig. 2.



Bei Ehrlichs Annahme müssten wir also die Hilfshypothese machen, dass die Reaktion, die er zwischen Immunkörper und Komplement annimmt, erst stattfindet, wenn der Immunkörper in Beziehung zur Zelle getreten ist.

Im chemischen Bilde würde der Unterschied der beiden Anschauungen so sich ausdrücken lassen:

Benzoesäure Amidgruppe
Glykokoll

Amidogruppe
Benzoesäure
Glykokoll

Ehrlichs Anschauung verlangt also, dass der Immunkörper die Fähigkeit zu zwei verschiedenen Reaktionen hat, eine mit der Zelle, die andere mit dem Komplement. Deshalb nennt Ehrlich den Immunkörper Amboceptor. Zu Gunsten der Amboceptorenlehre sind eine Fülle von Versuchen angestellt worden. Der einfachste Beweis für die Existenz von Amboceptoren würde aber gegeben sein, wenn sich in einem besonderen Falle direkt zeigen liesse, dass Immunkörper und Komplement sich zu einer chemischen Verbindung vereinigen, ohne dass vorher der Immunkörper sich mit der Zelle vereinigt hat.

Ein solcher Fall ist nun tatsächlich in Ehrlichs Laboratorium von Kyes und Sachs analysiert worden:

Rote Blutkörperchen einiger Tierarten werden nicht gelöst, wenn man ihnen das Drüsensekret der Cobra-Schlange zusetzt. Man kann das Drüsensekret aber aktivieren, wenn man geeignetes Serum hinzusetzt. Kyes[1]) hat nun den Nachweis geführt, dass bei dieser Hämolyse der wirksame Faktor im Serum das Lecithin ist, also ein in seiner chemischen Konstitution bekannter, krystallisierbarer Körper.

Kyes und Sachs haben dann erkannt, dass das eigentliche Cobragift von den Zellen aufgenommen wird, das Lecithin nicht, wohl aber lassen sich Lecithide des Cobragiftes gewinnen, d. h. Verbindungen von Cobragift und Lecithin, welche die lösende Eigenschaft besitzen. Damit ist für diesen Fall die Ansicht Ehrlichs streng bewiesen, dass nämlich die Zerstörung der Zellen so zustande kommt, dass zwei Substanzen sich zu einer Verbindung verkuppeln, von denen nur die eine in direkte Verbindung mit der Zelle tritt.

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1902.

Nun haben aber zahlreiche Arbeiten, die zum grössten Teil aus dem Laboratorium Paul Ehrlichs stammen und deren Beobachtungen allgemein bestätigt wurden, bis in die feinsten Einzelheiten hin den Vorgang bei anderen Hämolysen und Bakteriolysen verfolgt, bei denen ebenfalls die Wirkung erst durch das Zusammenarbeiten zweier Faktoren zustande kommt.

Dabei ergab sich, dass sicherlich alle beobachteten Tatsachen mit der Ehrlichschen Annahme von der Konstitution der Hämolysine und Bakteriolysine übereinstimmen. Ferner bewährte sich die Annahme sehr häufig bei der Aufstellung von Fragestellungen, indem noch nicht untersuchte Phänomene derartig sich abspielten, wie es im Rahmen der gegebenen Vorstellung a priori zu erwarten war. Namentlich haben zum Teil sehr mühselig auszuarbeitende und geistvolle Versuchsanordnungen den Ring der Beweisführung insofern geschlossen, als sie die vollständige Übereinstimmung aller Einzelheiten mit dem Mechanismus bei dem am besten zu überblickenden Schlangengift erhärteten.

Einige dieser Versuchsreihen, die auch sonst noch Aufklärungen vermitteln können, seien hier dargelegt. Alle diese Versuche über Hämolyse und Bakteriolyse lassen sich durchaus exakt und quantitativ mit einer Sicherheit durchführen, die nicht sehr von der Analysengenauigkeit des Chemikers abweicht. So kann man z. B. genau bestimmen, wieviel von dem inaktivierten Immunserum mindestens nötig ist, um mit einer bestimmten Quantität Normalserum eine bestimmte Menge Bakterien oder rote Blutkörperchen zu zerstören.

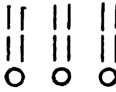
Neisser und Wechsberg[1]) haben zuerst für die Bakteriolyse bei einer derartigen quantitativen Analyse ein sehr merkwürdiges und bedeutsames Phänomen aufgefunden. Hatte man nämlich die Quantität inaktiven Immunserums bestimmt, welche nötig war, um mit einer möglichst klein gewählten, aber ausreichenden Normalserumquantität eine bestimmte Zellmenge zu lösen, so war es nicht gleichgültig, wenn man die Quantität des Immunserums beliebig vermehrte. Es wurde nämlich allmählich die Lösung der Zellen unvollständig, bis schliesslich bei einer bestimmten Quantität überhaupt nicht mehr Lösung von Zellen eintrat. Die Autoren erklärten das Phänomen vom Standpunkte der Ehrlichschen Auffassung und bezeichneten es als Komplementablenkung. Warum sie von einer Ablenkung reden, wird sich ergeben, wenn wir ihre Anschauungen im einzelnen berichten. Man kann sich im Schema den Fall vorstellen, dass eine bestimmte und begrenzte Bakterienzahl, etwa 3 zur Lösung gebracht werden soll.

Wir haben gesehen, dass als Komplementmenge immer die gleiche Quantität gewählt wurde, also schematisch ausgedrückt etwa 6 mgr

[1]) München. medizin. Wochenschr. 1901.

Wenn wir nun den im Immunserum anzunehmenden wirksamen Stoff als Immunkörper bezeichnen, so können wir wiederum schematisch annehmen, dass 6 mgr Immunkörper die Quantität ist, bei deren Vorhandensein die 3 Zellen zerstört werden.

Fig. 3.



Die Beobachtung, dass bei erheblicher Überschreitung der Immunkörpermenge die Lösung unterbleibt, würde dann etwa so zu formulieren sein, dass die Lösung unterbleibt, wenn man anstatt 6 mgr 60 mgr verwendet. Das ist, wie die folgenden Bilder (Fig. 3 u. 4) zeigen, durchaus bei Zugrundelegung der Ehrlichschen Ansicht zu erwarten.

Fig. 4.



Das Schema setzt unter Acceptierung der von Ehrlich vermuteten Konstitution nur eine gleichmässige Verteilung des Komplementes auf den Immunkörper voraus, um ohne weiteres zu verdeutlichen, warum auch nicht ein Bakterium gelöst wurde. Denn obwohl an sich die Komplementmenge ausreichend ist, wird doch nicht einmal die für ein Bakterium notwendige Menge von 2 mgr in Beziehung mit den Zellen gesetzt.

Das Phänomen der Komplementablenkung ist bisher nur für die Schlangengift-Hämolyse und für die Bakteriolyse mit voller Klarheit dargetan worden. Versuche von Morgenroth[1], die zunächst das gleiche auch für die Serumhämolysine zu beweisen schienen, haben neuerdings durch Ehrlich und Sachs[2] eine andere Deutung gefunden. Ehrlich nimmt daher vorläufig für die Serumhämolysine an, dass die Affinität zwischen den Amboceptoren, die an Zellen gefesselt sind, und dem Komplement grösser ist, als die zwischen freiem Amboceptor und Komplement, so dass das Komplement die fixierten Amboceptoren bevorzugt.

Wir haben bisher den Nachweis zu führen versucht, dass die Lysine aus zwei Faktoren sich zusammensetzen, von denen der eine, der Immunkörper an die Zelle herantritt, während der andere, das Komplement an die Zelle nur durch die Vermittlung des Immunkörpers fixiert wird.

Sprechen auch die bisher beschriebenen Befunde schon für die Amboceptornatur des Immunkörpers, so haben wir noch weitere Beobachtungen mitzuteilen, welche beweisen, dass der Immunkörper zwei Atomgruppierungen aufweist. Das gleiche wird sich auch für das Komplement ergeben.

---

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 35 (1904).

[2]) Berlin. klin. Wochenschr. (1905).

Wir haben früher zahlreiche Fälle kennen gelernt, in denen Organismen bei der Einführung von Substanzen Antikörper bildeten, welche dann sich mit der eingeführten Substanz verbinden können. Es ist daher berechtigt, zu prüfen, ob man bei Einspritzung von Immunkörper führendem Serum einen gegen den Immunkörper gerichteten Antikörper erhalten kann.

Ehrlich, der solche Versuche zusammen mit seinen Mitarbeitern zahlreich angestellt hat, hatte es a priori aus theoretischen Gründen für unwahrscheinlich erklärt, dass man Antikörper gegen den Immunkörper erhalten würde, welche mit der gegen die Zelle gerichteten, der cytophilen Gruppe reagieren. Derartige Anti-Immunkörper sind in der Tat bisher bei den Serumhämolysinen noch nicht mit Sicherheit festgestellt worden, da Beobachtungen von Ehrlich und Morgenroth, die anscheinend solche zu beweisen schienen, inzwischen auf Grund von Versuchen von Bordet[1]) und von Ehrlich und Sachs[2]) nicht mehr volle Beweiskraft besitzen. Dagegen sind Anti-Immunkörper anderer Art durch Bordet, Pfeiffer und Friedberger[3]) und Ehrlich und Sachs studiert worden.

Behandelt man z. B. eine Ziege mit Kaninchenserum, das einen gegen Ochsenblutkörperchen gerichteten Immunkörper enthält, so erhält man ein Serum bei der Ziege, das die Wirkung des Immunkörpers aufhebt, so dass auch bei beliebigem Komplementzusatz Hämolyse eintritt. Dieser Antikörper wirkt aber in gleicher Weise, wenn der Immunkörper an die Zellen fixiert ist. Man wird daher am einfachsten annehmen, dass er da angreift, wo sonst die Komplemente an den Immunkörper herantreten, eine Deutung, die also die beobachteten Tatsachen mit der Amboceptorenanschauung in Einklang bringt.

Hat der Amboceptor zwei Gruppen, so wäre es denkbar, dass es experimentell gelingt, Derivate von ihm aufzufinden oder künstlich darzustellen, welche nur eine der Gruppen noch besitzen. Vielleicht hat Wechsberg[4]) ein Serum mit solchen »Amboceptoiden« in Händen gehabt, indem er bei der Bakteriolyse Komplementablenkung durch Substanzen fand, die nicht von den Zellen fixiert werden konnten. In diesem Falle würde nach der Ansicht von Ehrlich das Amboceptoid nur die komplementophile Gruppe besessen haben.[5])

Hier wäre auch ein von Pfeiffer und Friedberger bei der Bakteriolyse entdecktes, von Bordet allgemein aufgefundenes Phänomen zu erwähnen. Wenn die Autoren ein Versuchstier mit Cholerabazillen

1) Annal. de l'Institut Pasteur 1904.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1905.
3) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 34 (1903) u. Bd. 37 (1904).
4) Wiener klinische Wochenschr. 1902.
5) Diese Amboceptoide sind identisch mit Antikomplementen.

immunisierten, so enthielt das Serum einen Immunkörper, der nur an Cholerabazillen fixiert wird und z. B. nicht an Typhusbazillen. Spritzten sie nun dieses Serum anderen Versuchstieren ein, so erhielten sie einen Anti-Immunkörper, der auch gegen Typhusbazillen gerichtete Immunkörper an der Wirkung hindert. Wenn auch hier, wie bei allen entsprechenden Punkten für den Einzelfall zugegeben werden muss, dass mannigfache Deutungen möglich sind, so muss man doch Ehrlich zustimmen, wenn er behauptet, die Erscheinungen passen in den Rahmen seiner Anschauung.

Ehrlich nimmt nämlich hier, wie auch sonst aus anderen Gründen an, dass verschiedene Immunkörper von Serumhämolysinen verschiedene cytophile, aber einheitliche komplementophile Gruppen haben. Erfolgt nun hier bei dem Cholera- und dem Typhus-Immunkörper die Antikörperbildung gegen die identische komplementophile Gruppe, so muss ein entsprechender, nicht spezifischer Antikörper entstehen, während der zur Immunisierung benutzte Immunkörper nur an die Cholerabakterien fixiert werden kann.

Ein umgekehrter Fall liegt bei den Hämolysinen der Schlangensekrete vor. Die verschiedenen Schlangenarten secernieren hämolytische Immunkörper, die sämtlich in gleicher Weise durch Lecithin aktiviert werden. Jedoch entstehen gegen sie bei der Immunisierung von Tieren spezifische Anti-Immunkörper. Am einfachsten nimmt man hier an, dass die Immunkörper eine einheitliche komplementophile Gruppe besitzen, die Antikörper aber gegen die spezifische cytophile Gruppe gerichtet sind.

Ebenfalls 2 Gruppen unterscheidet Ehrlich an einem Komplement. Die Beweisführung dafür ist die gleiche, wie Ehrlich sie bei den Toxinen angewandt hat, um zu zeigen, dass ein Toxin eine aus zwei Gruppen zusammengesetzte chemische Substanz ist. Zwei Eigenschaften eines Komplementes kennen wir, erstens die Fähigkeit, einen Immunkörper zu aktivieren, sodann die Fähigkeit, im Tierkörper den Prozess einer Antikörperbildung anzuregen, also im speziellen Falle das Auftreten eines Antikomplementes in einem Serum zu veranlassen. Ehrlich hat nun in Gemeinschaft mit Morgenroth gezeigt, dass ein Serum, welches durch Erhitzen die Fähigkeit der Aktivierung verloren hat, doch noch im Stande ist, ein Antikomplement im Tierkörper hervorzurufen. Ehrlichs Hypothese geht dahin, dass das Komplement zwei Gruppen umfasst, eine, welche für beide Funktionen nötig ist, und eine, welche für die Antikörperproduktion entbehrt werden kann. Die erste Gruppe bezeichnet Ehrlich als die haptophore Gruppe des Komplementes, die zweite als die zymophore, da sie nötig ist, wenn das Komplement bei dem einer Fermentwirkung — wenn auch nur entfernt — ähnlichen Vorgang der Lysis sich beteiligen soll. Nach Ehrlichs Ansicht ist nun die haptophore Gruppe die gleiche, welche sich an den Immunkörper bei der Vereinigung

beider Substanzen anfügt; er bezeichnet solche haptophore Komplementgruppen, denen die zymophore fehlt, als Komplementoide. Die Richtigkeit dieser Vorstellung würde eine Stütze erhalten, wenn es gelingt, eine Fixierung solcher Komplementoide an den Immunkörper nachzuweisen. Ein derartiger Versuch würde also dann so ausfallen müssen, dass man Blutkörperchen zunächst mit Immunkörpern und Komplementoiden behandelt, schliesslich Komplementserum zufügt und nunmehr keine Lösung der Blutkörperchen erzielt, weil die entsprechenden Gruppen der Immunkörper schon durch die Komplementoide besetzt sind. Nicht immer fallen die Versuche in diesem Sinne aus, vielmehr erhält man häufig unter Einhaltung solcher Bedingungen dennoch Lösung der Blutkörperchen. Man wird das aber auch a priori durchaus erwarten können. Denn wir wissen und müssen nach allgemein chemischen Gesichtspunkten ganz allgemein annehmen, dass Komplemente in bestimmten Fällen eine grössere Affinität zum Immunkörper haben können, als Komplementoide. Infolgedessen braucht in solchen Fällen die Affinität der Komplementoide überhaupt nicht zu genügen, um zu einer Bindung an die Immunkörper zu führen oder sie können gebunden und nachher durch die Komplemente, die grössere Affinität haben, aus der Bindung verdrängt werden. Durchaus beweisend ist dagegen ein positiver Fall, wie ihn Ehrlich und Sachs demonstriert haben.

Der sehr lehrreiche Fall lag etwa folgendermafsen: Meerschweinchenblutkörperchen werden durch Hundeserum gelöst. Erhitzt man das Hundeserum auf 51°, so verliert es seine lösende Eigenschaft. Setzt man gleichzeitig Meerschweinchenserum, das allein Meerschweinchenblutkörperchen nicht löst, dem Gemisch zu, so tritt Lösung der Körperchen ein. Anders fällt aber der Versuch aus, wenn man die Anordnung ein wenig abändert. Entfernt man nämlich das inaktivierte Hundeserum, das einige Zeit auf die Blutkörperchen eingewirkt hat, und lässt dann erst auf die Zellen das Meerschweinchenserum einwirken, so unterbleibt die Lösung. Die Lösung war aber nicht etwa unterblieben, weil der Amboceptor nicht gebunden war; dann müsste man durch Behandeln von neuen Meerschweinchen-Blutkörperchen mit dem Centrifugier-Abguss des ersten Versuchs und frischem Meerschweinchenserum Hämolyse erreichen können; das geht aber nicht an. Die Autoren kamen auf den Gedanken, es könnte bei dem Zusammenbringen des inaktiven Hundeserums mit den Zellen zwei Substanzen in das Sediment gehen und zwar ausser dem Amboceptor noch eine die Wirkung des später zugefügten Komplementes behindernde Substanz. Da die Autoren nun aus früheren Versuchen wussten, dass der Amboceptor schon bei 0° an die Körperchen gebunden wird, so prüften sie, ob vielleicht auf diese Weise eine Bindung der zweiten, hindernden Substanz vermieden werden könnte. Das gelang in der Tat. Es konnte auf diese Weise und noch mit Hülfe anderer

Methoden der Nachweis erbracht werden, dass bei der gewöhnlich angewandten Brutschranktemperatur zwei Substanzen an die Körperchen treten, von denen die eine dem später zugefügten Komplement hinderlich ist. Die hindernde Substanz könnte nun a priori erstens dadurch stören, dass sie die gleichen Gruppen wie die Komplemente enthält und darum dem Komplement seine Angriffspunkte vorwegnimmt, oder es könnte sich um ein Antikomplement handeln. Die letztere Möglichkeit lässt sich ausschliessen. Wir haben gesehen, die Hemmungssubstanz wird von den Blutkörperchen fixiert. Ohne gewaltsame Annahme müssten wir daher für sie, wenn sie gleichzeitig Antikomplementnatur besitzen soll, Amboceptorencharakter annehmen. Eine Hemmung der Komplementwirkung durch ein Zuviel von Amboceptoren ist allerdings in dem Phänomen der Komplementablenkung bekannt; aber würde das hier vorliegen, so müssten wir grade den umgekehrten Ausfall der beiden zu Grunde liegenden Versuchsreihen erwarten. Wir müssten dann eine Ablenkung des Komplementes beobachten, wenn wir vor dem Zusatz desselben nicht centrifugieren, umgekehrt eine Beseitigung der ungebundenen Amboceptoren beim Centrifugieren verlangen.

Es spricht also alles dafür, dass eine Substanz mit gleicher bindender Gruppe wie die Komplemente diesen den Platz versperren. Man weiss nun durch die Untersuchungen von Ehrlich und Morgenroth, dass beim Erhitzen von Komplementlösungen die Komplemente nicht vollständig zerstört werden, da man mit den inaktivierten Lösungen noch Antikomplementbildung hervorrufen kann. Ehrlich und Sachs machen eine verhältnismäfsig einfache und auch mit verschiedenen anderen, hier nicht im einzelnen darstellbaren Versuchsresultaten übereinstimmende Annahme: In dem ursprünglichen Hundeserum, das aktiv ist, findet sich Amboceptor und Komplement, bei der Erhitzung auf 51°, wobei das Serum inaktiv wird, geht das Komplement in sein Komplementoid über und das Komplementoid verankert sich an den Amboceptor. Dadurch ist dem Komplement der Platz am Amboceptor versperrt. Wir haben hier also einen günstigen Fall, in dem entweder eine besonders feste Verankerung des Komplementoids erfolgt oder die Affinität des Komplementoids nicht geringer als die des Komplements zum Amboceptor ist. Diese Anschauung wurde durch weitere Versuche von Sachs noch mehr gestützt. Benutzte Sachs nämlich ein aus Hundeserum stammendes Komplement, so trat noch Lösung unter den Bedingungen ein, bei denen im obigen Fall ein negatives Resultat erhalten war. Hat also das Komplement eine grössere Affinität als das Komplementoid zum Amboceptor, so erreicht es den Anschluss an diesen. Ganz diesen verstopfenden Komplementoiden würden die früher erwähnten von Pfeiffer und Friedberger, sowie von Bordet und Ehrlich und Sachs neuerdings beobachteten Anti-Immunkörper entsprechen, welche auch die komple-

mentophile Gruppe des Amboceptors besetzen können, ohne Komplementwirkung auszuüben.

Wir haben bereits gesehen, dass ein Serum, welches aktivieren kann, also ein Komplement enthält, nicht nur eine Substanz dieser Art zu enthalten braucht, sondern dass neben dem Komplement auch Komplementoide sich finden können. Bei der genauen Analyse dieser Verhältnisse, die Ehrlich und Sachs unternahmen, ergaben sich nun verschiedene Momente dafür, dass in einem und demselben Serum sich nebeneinander zahlreiche Komplemente vorfinden können. Für manchen wird dadurch die Betrachtung dieser Phänomene etwas unbehagliches bekommen, weil die Sachlage eine gar zu komplizierte zu sein scheint. Wir dürfen uns aber beim Studium von Naturerscheinungen nicht verleiten lassen, uns der Bequemlichkeit halber die Dinge zu einfach vorzustellen. Die Erfahrung lehrt, dass häufig in der Natur nebeneinander eine ganze Reihe sehr ähnlich konstituierter und daher auch in ihrer Wirkung verwandter Substanzen vorkommt. Es sei nur an die Alkaloide in den Pflanzen, an die Zusammensetzung der Eiweisskörper aus ganzen Reihen von verschiedenen Amidosäuren erinnert. Es wäre eine naive Voreingenommenheit, wenn wir glauben würden, dass das eine unzweckmäfsige, unnötig komplizierte Einrichtung der Natur ist. Es ist sehr wohl denkbar, dass eine möglichst eingehende Kenntnis derartiger komplizierter Anordnungen uns schliesslich lehrt, dass die Natur so besonders vollständig und ökonomisch ihre mannigfaltigen Zwecke erreicht, sicher oft besser, als wir uns das denken, wenn wir glauben, einer sehr einfachen und übersichtlichen Einrichtung auf der Spur zu sein.

An einem genau von Ehrlich und Sachs untersuchten Beispiel wollen wir nunmehr ausführen, wie es unbedingt notwendig ist, in einem Serum eine grössere Anzahl von Komplementen anzunehmen. Normales Ziegenserum vermag verschiedene inaktive Sera zu aktivieren. So führt es Lösung von Meerschweinchen- und Kaninchenblutkörperchen herbei, wenn man es zu inaktiviertem Ziegenserum in einer Dosis zufügt, welche allein diese Zellen nicht zerstören könnte. Ferner kann es als Komplement zur Aktivierung von immunisatorisch gewonnenen Immunkörpern dienen. Es hat z. B. Komplement für die Amboceptoren, welche im Serum von Ziegen sich finden, die man mit Kaninchen- oder Ochsenblut vorbehandelt hat, ferner für den Amboceptor im Ziegenserum, das von mit Hundeblut immunisierten Tieren stammt.

Wenn man nun dieses aktivierende Ziegenserum verschiedenen Behandlungen unterzieht, etwa schwacher Alkaliwirkung aussetzt oder mit Papain vorsichtig verdaut, nicht zu stark erwärmt, es mit Blutkörperchen zusammenbringt, die mit Amboceptoren schon vorbehandelt sind, so kann man beobachten, dass ganz verschieden, je nach der Vorbehandlung, das Serum die eine oder die andere Komplementeigenschaft verloren hat.

Die natürlichste Deutung ist wohl die von Ehrlich und Sachs bevorzugte, dass in ein- und demselben Serum verschiedene Komplemente vorhanden sind, die eine verschiedene chemische Konstitution haben. Morgenroth und Marshall haben dann noch eine weitere Methode aufgefunden, um die Vielheit der Komplemente sicherzustellen. Sie fanden Antikomplemente, welche nur bestimmte Komplemente neutralisierten und so ebenfalls eine Trennung der Komplementwirkungen ermöglichten.

Also die hämolytischen Amboceptoren werden durch verschiedene Komplemente aktiviert, wodurch schon die Annahme begründet ist, dass sie selbst verschieden gebaut sind. Über diese Spezifität der Komplemente kann man sich a priori zwei verschiedene Vorstellungen bilden. Entweder besitzen sie sämtlich die gleiche haptophore Gruppe und unterscheiden sich durch Nebengruppen oder ihre haptophoren Gruppen sind selbst spezifisch. Ehrlich und Sachs entscheiden sich für die zweite Annahme, die zwar chemisch die kompliziertere ist, aber doch im allgemeinen mehr Sympathien gefunden hat. Ich möchte hervorheben, dass eine strenge Entscheidung kaum möglich und mir auch nicht von prinzipieller Wichtigkeit zu sein scheint.

Ehrlich hat in zahlreichen Beispielen darauf aufmerksam gemacht, dass ein und dieselbe haptophore Gruppe, je nachdem, ob dem Molekül Nebengruppen angefügt sind oder nicht, eine wechselnde Avidität zu der mit ihr korrespondierenden haptophoren Gruppe haben kann. Wenn wir uns nun vorstellen, dass bei der Änderung von Nebengruppen die haptophore Gruppe der Komplemente Affinitätsschwankungen erleidet, so wäre diese Vorstellung auch in Übereinstimmung mit allen beobachteten Tatsachen. Ein prinzipieller Unterschied zwischen beiden Annahmen scheint mir nicht vorzuliegen. Wir müssen uns erinnern, dass Ehrlich die Bezeichnungen haptophore und toxophore Gruppe nur als chemisch präzisierte, kurze Bezeichnungen zum Ausdruck dessen benutzt, dass nur ein Teil des Moleküls nötig ist, um die Substanzen mit den betreffenden Antikörpern zu vereinigen, während andere Anordnungen im Molekül nur dann unbedingt vorhanden sein müssen, wenn nach eingetretener Synthese noch andere sekundäre Reaktionen sich der primären Vereinigung anschliessen sollen. Vergegenwärtigen wir uns nun chemische Moleküle, so ist es schwer, zu sagen, wo man die haptophore Gruppe aufhören lassen soll. Als eigentliche Angriffspunkte im Molekül stellen wir uns ja doch am besten, chemischen Erfahrungen entsprechend, einfache chemische Gruppen wie Hydroxylgruppen, Wasserstoffatome, Amidogruppen etc. vor. Was ich darlegen möchte, ist nun, dass diese eigentliche, mit dem Antikörper reagierende Gruppe sich bei einer Serie von ähnlichen, aber doch deutlich verschiedenen Substanzen

nicht zu wechseln braucht, es wechselt schon ihre Reaktionsfähigkeit durch die mannigfaltigsten Änderungen im Bau des Gesamtmoleküls.

Ehrlich hat uns durch die scharfe Betonung der von ihm und seinen Mitarbeitern entdeckten hohen Spezifität der Immunsubstanzen, also z. B. der uns augenblicklich beschäftigenden Komplemente, vor voreiligen groben Schematisierungen bewahrt. Das hat darum die allergrösste Bedeutung, weil die naturwissenschaftliche Erfahrung auf allen Gebieten lehrt, dass solches Schematisieren allzuleicht die vorurteilslose Betrachtung neuer, ungeahnter Phänomene unmöglich macht und damit die wichtigsten Pfade für tieferes Erkennen versperrt.

Nicht immer brauchen nun Hämolysine, deren Amboceptoren deutlich verschieden sind, auch verschiedene Komplemente besitzen. Kyes hat, wie schon kurz erwähnt wurde, den Nachweis geführt, dass die Hämolysine, welche wir im Drüsensekret der zahlreichen Giftschlangen finden, zwar verschieden gebaute Amboceptoren besitzen und dennoch sämtlich durch Lecithin aktiviert werden. Die Amboceptoren der Schlangengifte müssen irgendwie in ihrer haptophoren Gruppe unterschieden sein, da sie verschiedene Antikörper bilden und durch wechselnde Zellreceptoren verankert werden, aber sie alle werden durch Lecithin aktiviert.

Es kann also eine ganze Schar durchaus verschiedener Amboceptoren ein ganz übereinstimmendes Komplement besitzen. Auf der anderen Seite muss man jedoch sehr vorsichtig sein, aus Versuchen, die scheinbar für ein einheitliches Komplement sprechen, allzuschnell einen solchen »unitarischen« Schluss abzuleiten. Historisch hatte man auf die Autorität Buchners hin, der, nachdem das Zusammenwirken zweier Substanzen bei der Lysis erkannt war, sein Alexin mit dem Komplement identifizierte, zuerst nur ein Komplement angenommen und insbesondere geglaubt, dass die Hämolysine und die Bakteriolysine das gleiche Komplement besitzen. Diese Annahme schien eine sichere, experimentelle Grundlage zu erhalten durch einen Versuch Bordets, der allgemein bestätigt worden ist, wie das immer bei den exakten Experimenten dieses Forschers der Fall ist.

Bordet beschickte einmal Blutkörperchen, das andere Mal Bakterien mit geeigneten, inaktiven Immunkörpern und setzte dann aktivierendes Komplementserum hinzu. Es zeigte sich, dass das Serum, nachdem es die Hämolyse ermöglicht hatte, nicht mehr Bakterien zerstören konnte und umgekehrt, wenn es als Komplement des Bakteriolysins tätig gewesen war, nicht mehr hämolytische Komplementeigenschaften besass. Bordet kam daher zu der Ansicht, dass es ein einheitliches Komplement gibt, das nicht nur für verschiedene Hämolysen, sondern ebenso für mannigfaltige Bakteriolysen geeignet wäre. Wenn wir uns jetzt der scharfsinnigen Experimente von Ehrlich und Sachs erinnern, so

werden wir sofort Bedenken haben, Bordets Erklärung für die wahrscheinliche anzusehen. Ehrlich hat aber dann in Gemeinschaft mit Marshall einen Weg gefunden, der ihn berechtigte, die schwerwiegenden Bedenken Bordets gegen die »plurimistische Anschauung« abzuschwächen.

Bevor ich diese Versuche schildere, möchte ich hervorheben, dass der Versuch von Bordet allerdings einen bestechenden Eindruck machen müsste, wenn er für sich allein dastände. Aber man darf eben nicht vergessen, dass er keinen Beweis der unitarischen Vorstellung bringt, sondern nur im Sinne dieser Vorstellung spricht. Seine Anschauung muss also in den Gesamtrahmen aller Versuche eingereiht werden, welche für die Frage in Betracht kommen. Ehrlich wird uns von der Richtigkeit seiner Auffassung des Bordetschen Versuchs völlig überzeugen können, wenn es ihm gelingt, auch in einem Falle, der ganz dem Schema von Bordet entspricht, mehrere Komplemente im Serum wahrscheinlich zu machen.

Ehrlich und seine Mitarbeiter liessen Komplementserum kürzere Zeit als gewöhnlich auf die mit Amboceptoren beladenen Zellen einwirken. Dabei wurden die Zellen nicht gelöst, das Serum behielt für dieselbe Zellart seine Komplementwirksamkeit, hatte sie aber für andere Zellarten verloren.

In einem anderen Falle konnten Ehrlich und Marshall mit Hilfe eines besonderen Antikomplementes in der experimentellen Analyse weiterkommen. Wenn man Antikomplemente haben will, die spezifisch nur ein Teil der in einem Serum vermuteten Komplemente neutralisieren sollen, so kann man nicht darauf rechnen, solche Substanzen durch Vorbehandlung von Tieren mit dem Komplementserum zu erzielen. Zwar ist es nicht unbedingt notwendig, dass dabei Antikomplemente gegen alle im Serum vorhandenen Komplemente auftreten, aber doch das am ehesten zu erwartende Resultat. Will man spezifische Antikomplemente haben, so wird man durch Verfahren, wie sie Ehrlich und Sachs angewandt haben, einen Teil der Komplemente so zerstören müssen, dass auch die haptophore Gruppe notleidet. Noch einfacher aber gelangten Morgenroth und Marshall zu einem spezifischen Antikomplement. Sie fanden es nämlich zufällig bei der Untersuchung einer menschlichen Ascitesflüssigkeit.

Dieses Ascites-Antikomplement hemmte nun in Versuchen von Ehrlich und Marshall nur bei einem von zwei Lysisfällen die Komplementwirkung eines Serums. Unterscheiden wir die zwei Fälle als Kombination A und Kombination B. Bei der Kombination A schwächte das Antiserum die kompletierende Wirkung des Komplementserums, so dass erst bei Zusatz einer grossen Serumquantität Lösung eintrat. Dagegen wirkte das Antikomplement bei der Kombination B nicht. Die

Lösung tritt hier auch ein, wenn auch Komplementserum benutzt wird, das mit der Kombination A in Gegenwart des Antikomplements schon in Beziehung gebracht war.

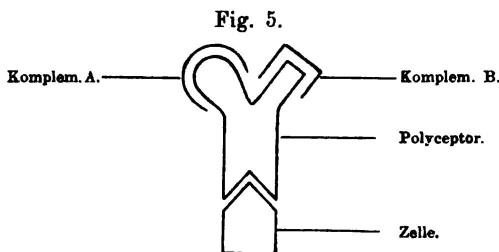
Mit einem einfachen, einheitlichen Komplement lassen sich diese komplizierten Dinge gewiss nicht verstehen. Ehrlich nimmt daher mehrere Komplemente an und bildet sich im einzelnen folgende Vorstellungen: Zwei Komplemente sind im Serum vorhanden, die beide von den Amboceptoren sowohl der Kombination A wie B gebunden werden können. Hier wie dort denke man sich an dem Amboceptor mehrere, in ihrer Wirksamkeit verschiedene, komplementophile Gruppen. Eine solche qualitativ verschiedene Vielheit von Nebengruppen eines Körpers, die aber doch alle etwas Gleichartiges haben, ist sicherlich nicht ohne Analogie in der organischen Chemie; wir brauchen nur an die verschiedene Stellung von Amidogruppen zu einer Carboxylgruppe zu denken.

Solche von ihm angenommenen Amboceptoren mit mehreren qualitativ verschiedenen, komplementophilen Gruppen nennt Ehrlich Polyceptoren.

Das Schema dafür (Fig. 5) wäre folgendes.

Für den ersten Fall, in dem bei kurzer Einwirkung des Komplementserums das Serum für die gleiche Kombination wirksam bleibt, für die andere aber unwirksam wird, glaubt Ehrlich, dass zunächst (also schon in der kurzen Zeit, die zur Lösung der Zellen nicht ausreichte) von dem Polyceptor ein Komplement fixiert wird, welches zwar gebunden wird, aber hier nicht aktiviert. Dieses Komplement ist aber das eigentliche aktivierende in der Kombination B, kann hier also die Lösung der Zellen herbeiführen. Ehrlich nennt das im einzelnen Fall in Aktion tretende Komplement das »dominante Komplement«. In der Versuchsreihe mit dem Antikomplement nimmt Ehrlich an, dass das Antikomplement bei der Kombination A auf das dominante Komplement einwirkt, das nicht dominante aber erst von dem Polyceptor gebunden wird, wenn die betreffende Komplement-Gruppe des Polyceptors durch die Besetzung der die Dominante fixierenden Gruppe eine Aviditätssteigerung erfahren hat. Das auf das dominante Komplement von Kombination A gerichtete Antikomplement verhindert die Bindung der Dominante und so auch sekundär die Bindung des nicht dominanten Komplementes, auf das es direkt nicht wirkt.

Fig. 5.



Bevor wir die Hämolysine verlassen, wollen wir noch einiges über die Hämolysine durch Schlangengift, die wir schon kennen gelernt haben,

anfügen. Wir haben gesehen, dass Kyes und Sachs als Komplement für die Immunkörper der verschiedenen Schlangengifte das Lecithin entdeckt haben. Auch für hämolytische Skorpionengifte hat Kyes dasselbe gefunden.

Nun ergaben sich bei den Versuchen von Kyes Anhaltspunkte dafür, das in den Blutzellen mancher Tiere Komplemente für das Schlangengift vorhanden sind. Liess man nämlich auf verschiedene Blutkörperchenarten den Immunkörper des Cobragiftes einwirken, so wurde das Cobragift zwar in beiden Fällen fixiert, aber nur die Blutkörperchen der einen Spezies lösten sich, der anderen nicht. Durch besondere Versuche konnte hier der Nachweis geführt werden, dass das in den Blutzellen vorhandene wirksame Endokomplement ebenfalls Lecithin war. Da nun alle Blutkörperchenarten mehr Lecithin besitzen, als für diese Komplementwirkung nötig war, trotzdem aber nur bei bestimmten Blutkörperchen das Lecithin als Komplement wirken kann, so ist es am wahrscheinlichsten, dass das Lecithin in geeigneter Form, in bestimmter Bindung vorhanden sein muss, als »disponibles« Lecithin, wenn es Komplementwirkungen entfalten soll.

Nachdem man die Komplementfunktion des Lecithins erkannt hatte, lag es nahe, die Ehrlichsche Lehre von der Beziehung des Immunkörpers zum Komplement in diesem Falle dadurch zu prüfen, dass man versuchte, synthetische Präparate aus Schlangengiften und Lecithin herzustellen, sogenannte Lecithide der Schlangengifte zu gewinnen. Das ist Kyes in der Tat gelungen. Schüttelte er wässrige Lösungen von Cobragift mit Lösungen von Lecithin in Chloroform, so war es möglich, das auf das Nervensystem wirkende Gift der Cobra, das Neurotoxin von dem Hämolysin zu trennen. Die wässrige Schicht nahm nämlich das Neurotoxin, das Chloroform das Hämolysin auf. Aus dem Chloroform war das Hämolysin mit Äther fällbar. Man erhält so das Lecithid als ätherunlösliche Verbindung. Wie zu erwarten, verbinden sich mit dem Lecithin zur wirksamen Verbindung nur unwägbar geringe Mengen des Cobragiftes. Nach den Angaben von Kyes scheint das Lecithid in der Hauptmenge aus Lecithin zu bestehen, unterscheidet sich von ihm durch die intensive hämolytische Wirksamkeit und chemisch durch die Fällbarkeit durch Äther.

Dieses Lecithid wirkt viel schneller auf die empfindlichen roten Blutkörperchen ein als die einzelnen Faktoren. Hier ist eben die Synthese bereits eingetreten. Von einer Komplementablenkung ist hier, wie zu erwarten war, auch nicht die Rede. Auf die eigenartigen Beziehungen der Schlangengifte und ihrer Lecithide zu ihren Antikörpern haben wir schon auf S. 35 die Aufmerksamkeit gelenkt.

Die bisher geschilderten Lysine sind sämtlich Cytotoxine, deren Wirkung durch die Zusammenarbeit zweier Komponenten zustande

kommt. Nun gibt es auch Hämolysine, bei denen zwei Substanzen als Ursachen der Giftwirkung bisher nicht nachgewiesen sind. Damit ist natürlich keineswegs bewiesen, dass es sich hier um einheitliche Substanzen handelt. Vielleicht besteht hier zwischen Immunkörper und Komplement eine besonders feste Bindung, wie etwa bei den künstlichen Lecithiden der Schlangengifte.

Von Blutgiften wären hier zu nennen die Phytotoxine, Toxine pflanzlichen Ursprungs, wie das Ricin und Abrin, die Blutkörperchen agglutinieren, das Crotin, welches sie wie die Serumhämolysine auflöst, das Aalserum, welches Blutkörperchen verschiedener Säugetiere löst. Sodann Lysine aus Bakterienkulturen, wie das Tetanolysin, das Staphylolysin u. a.

Durch Lysine werden ausser den roten Blutkörperchen auch die weissen Zellen des Blutes zerstört. Die betreffenden Gifte nannte man Leukocidine, v. d. Velde[1]) hat sie zuerst in den Staphylokokkenkulturen aufgefunden.

Auf experimentellem Wege kann man nun aber nicht nur gegen Blutzellen und Bakterienzellen, sondern gegen alle möglichen Zellarten Cytotoxine herstellen. Eine Fülle derartiger Cytotoxine wurden nach den Mitteilungen Bordets über die Hämolysine beschrieben. Man hat Cytotoxine gegen die verschiedensten Organzellen dargestellt. Nur ist das Experimentieren mit diesen Giften schwieriger und die Resultate sind weniger übersichtlich, als bei den Hämolysinen. Man kann hier die Wirksamkeit der Sera nicht im Reagensglas prüfen, weil man sich nicht wie beim Blut gleichmäfsige Zellaufschwemmungen herstellen kann. Bei der Beurteilung, ob ein Serum giftig, ist man daher auf die mikroskopische Untersuchung und auf den Tierversuch angewiesen.

Am bequemsten war es noch, Cytotoxine gegen Zellarten zu untersuchen, welche in normalem Zustand Bewegungen zeigen. So gewann zuerst Landsteiner[2]) 1899 und später, zum Teil unabhängig, andere Forscher ein Serum, welches die Bewegungen der Spermatozoen lähmt und diese Zellen schwer schädigt, das sogenannte Spermatoxin. von Dungern[3]) spritzte Meerschweinchen und Kaninchen das flimmernde Epithel der Trachea des Rindes ein und erhielt ein Flimmerepithelserum. Ebenfalls v. Dungern zeigte, dass das Serum von Tieren, die mit Milch vorbehandelt waren, auch toxisch auf das Epithel der Milchdrüsen wirkt.

Man hat dann Nephrotoxine, Hepatotoxine, Neurotoxine, Toxine gegen die Zellen des Pankreas, der Nebenniere, der Schilddrüse, der

[1]) La Cellule, Bd. X.
[2]) Zentralbl. f. Bakteriol. 1899.
[3]) München. med. Wochenschr. 1899.

Lymphapparate, des Herzmuskels, des Eierstocks und der Magenschleimhaut beschrieben[1]). Auch diese Liste ist noch unvollständig und wird sicherlich durch weitere Forschungen immer weiter ergänzt werden.

Wir begnügen uns, auf einige wesentliche Eigenschaften dieser Cytotoxine hinzuweisen. Zunächst scheinen auch sie sich aus einem Immunkörper und einem Komplement zusammenzusetzen, indem es mehrfach gelungen ist, durch Einwirkung entsprechender Temperatur inaktivierte cytotoxische Sera durch Normalsera zu reaktivieren.

Besondere Bedeutung hat die Frage nach der Spezifität dieser Substanzen. Im allgemeinen scheinen die Cytotoxine nicht nur diejenigen Organe resp. deren Zellen zu schädigen, die zur Vorbehandlung der Versuchstiere benutzt waren. Das könnten wir wohl auch nur dann erwarten, wenn die einzelnen Organe aus ganz verschiedenen Stoffen sich zusammensetzen würden. Wenn wir aber annehmen müssen, dass eine grosse Zahl von Bestandteilen den einzelnen Organen gemeinsam ist, so kann es uns nicht wundern, dass bei der Immunisierung auch Antikörper gegen diese gemeinsamen Stoffe ins Serum übertreten und es dadurch zum Auftreten von Cytotoxinen kommt, die gegen mehrere Organe gerichtet sind.

Gegen die Cytotoxine kann man wiederum durch geeignetes, immunisatorisches Vorgehen Anticytotoxine gewinnen. Eine strenge Spezifität dieser Antikörper wird man a priori nicht erwarten können, sie scheint auch nicht vorhanden zu sein. Auch hier werden ja wie bei den Hämolysinen eine Reihe Immunkörper derselben Spezies die gleiche komplementophile Gruppe haben und so identische Antikörper möglich sein.

Eine Konsequenz der unvollständigen Spezifität der Cytotoxine ist, dass Anticytotoxinbildung sicher in den verschiedensten Organen statthaben kann. So beobachtete Metschnikoff[2]) die Entstehung von Antispermatoxinen bei kastrierten Tieren.

Ist auch die Spezifität der Cytotoxine den einzelnen Organen gegenüber nur unvollständig, so scheint sie häufig in Bezug auf die Spezies eine sehr vollkommene zu sein. So überzeugte sich Metschnikoff, dass Leukotoxine zwar sowohl gegen mononukleäre wie polynukleäre Lymph- resp. Knochenmarkzellen gerichtet waren, aber nur gegen Zellen, welche Organen der zur Immunisierung benutzten Spezies entstammten.

1) Literatur s. bei Sachs, Biochem. Zentralbl., Bd. I (1903) u. Theohari und Babes, Über ein gastrotoxisches Serum, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 38 (1905).

2) Annal. de l'Institut Pasteur 1900.

IX. Die Präzipitine.

Die Untersuchungen über die Cytolysine bedeuteten nicht zum mindesten deswegen einen so eindrucksvollen Fortschritt für die Forschung, weil sie die Veränderung der toxischen Substanz durch das Immunserum dem Auge des Beobachters direkt zugänglich machten. Wir haben gesehen, dass ursprünglich vielfach überhaupt bestritten wurde, dass das Antitoxin auf das Toxin wirkt, bis durch Ehrlichs berühmten Reagensglasversuch mit dem Ricin und dem Antiricin es sehr wahrscheinlich gemacht wurde, dass zwischen Toxin und Antitoxin eine chemische Reaktion anzunehmen ist. Als man aber sah, dass dieselben Blutkörperchen oder Bakterien, mit denen man die Versuchstiere vorher wie mit einem Toxin vorbehandelt hatte, durch das Serum der Tiere sichtbar verändert wurden, da war ja direkt der Nachweis der Reaktion zwischen dem Toxin und dem Antikörper erbracht. Man sagte sich nun folgerichtig, in den Zellen müsse es eine bestimmte Substanz oder auch mehrere bestimmte Substanzen sein, welche bei der Vorbehandlung mit den Zellen in den Versuchstieren den Übertritt der Antikörper in das Serum anregen und welche im Reagensglas in direkte Reaktion mit dem Immunserum treten.

Von dieser Erkenntnis konnte man unschwer zu der Überlegung gelangen, dass diese ja sicherlich chemisch, wenn auch nicht mit unseren heutigen Methoden definierbaren Substanzen, sich durchaus nicht nur in den Zellen finden müssen, sondern dass man Substanzen mit entsprechenden Wirkungen auch in Körper-Flüssigkeiten finden würde, da sie ja im wesentlichen aus Zellsubstanzen und Stoffwechselprodukten der Körperzellen bestehen. Von tierischen Flüssigkeiten kamen hier namentlich das Blutserum, die Milch und unter Umständen der Harn in Betracht, bei den Bakterien die Kulturfiltrate, welche die während des Lebens secernierten Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen enthalten.

Bei den Kulturfiltraten der Typhusbazillen wurde von dem Wiener Forscher Kraus 1897 die erste hierher gehörige Beobachtung gemacht. Kraus[1]) zeigte, dass ein Serum, welches Typhus-Bazillen agglutinierte, auch Niederschläge und zwar spezifische mit diesen Filtraten lieferte. Später ergab sich dann auch, dass diese Filtrate selbst zur Vorbehandlung der Tiere benutzt werden können, wenn man ein mit den Bazillen reagierendes Serum darstellen will.

1899 gelangten Bordet[2]) und Tschtistowitsch[2]) zu ganz entsprechenden Resultaten bei den analogen Reaktionen tierischer Zellen

[1]) Wien. klin. Wochenschr. 1897.
[2]) Annal. de l'Institut Pasteur 1899.

und Zellprodukte. Bei der Einspritzung von Pferdeserum, Aalserum oder Kuhmilch konnten Sera gewonnen werden, welche dicke Niederschläge mit dem zur Vorbehandlung benutzten Material gaben. Derartige Sera erhält man sowohl bei der Immunisierung mit Zellen oder aus Zellen bereiteten Extrakten wie auch, wie wir eben auseinandergesetzt haben, mit zellfreien Flüssigkeiten tierischen oder pflanzlichen Ursprungs. Es handelt sich also um eine Reaktion, welche auch von normalen Sekretionsprodukten der Zellen ausgelöst wird.

Es drängten sich nun natürlich eine Fülle von Fragen auf. Ich hebe diejenigen hervor, welche am meisten bearbeitet worden sind.

1. Inwiefern ist die Reaktion eine spezifische? Also gibt nur die eingespritzte Substanz, also z. B. die Kuhmilch die Reaktion, oder kann man den typischen Niederschlag auch bei der Mischung des betreffenden Serums mit anderen Substanzen des Tierkörpers erhalten?
2. Die Beziehungen dieser Substanzen in den Körperflüssigkeiten und Kulturfiltraten zu den Zellsubstanzen.
3. Genügt es, in einem Serum oder Bakterienfiltrat einen einheitlichen Körper anzunehmen oder muss man mehrere vermuten, die etwa zum Teil in Beziehungen stehen können, wie Toxin zu den Toxoiden. Im Zusammenhang damit die Frage nach dem Bau und der Mannigfaltigkeit der im Immunserum auftretenden Stoffe und wieder untrennbar von diesen beiden Vorfragen die Frage nach der Natur der Reaktion zwischem den Stoffen im Immunserum und dem zur Vorbehandlung dienenden Material.
4. Kommen solche Substanzen, die im Immunserum vorkommen, auch normal vor?
5. Woraus besteht der Niederschlag?

Da man sich die Vorstellung bildete, dass die Stoffe, welche zur spezifischen Niederschlagsbildung den Anreiz geben, Eiweisskörper sind, so hoffte man auch für die wichtigsten Fragen der Eiweisschemie und besonders des Schicksals der Eiweisskörper im Organismus durch diese Untersuchungen Aufschluss zu erhalten.

Wir werden später sehen, dass auch praktisch-medizinische, ja sogar gerichtlich-medizinische Ergebnisse bei diesen Untersuchungen gewonnen wurden. Jetzt wird es zunächst nötig sein, einige übliche Bezeichnungen einzuführen, um die Darstellung abzukürzen. Man schliesst sich am besten den Autoren an, welche die Substanz im Immunserum, welche in Reaktion tritt, als Präzipitin bezeichnen. Das ist der Ausdruck der allerdings durchaus willkürlichen Anschauung, dass diese Substanz im Immunserum eine Art aktiver Rolle bei der Reaktion spielt, die andere Substanz

ausfällt. Das Bild stammt wohl aus der Analogie, die man gewann, als man sah, dass das Serum eines Kaninchens, dem man Milch eingespritzt hatte, ähnlich die Milch niederschlug oder koagulierte, wie das durch das Labferment erzielt wird. Man hat darum früher auch vielfach von Koagulinen gesprochen, eine Bezeichnung, die mit dem Ausdruck Präzipitinen identisch ist. Den anderen Faktor der Reaktion, also z. B. die Substanz in der Milch, welche mit dem Immunserum, das man in diesem Spezialfall Laktoserum nennt, in Reaktion tritt, nennt man die präzipitable Substanz.

Bordet hatte gefunden, dass das Serum von Kaninchen, die mit Kuhmilch vorbehandelt waren, mit Kuhmilch einen Niederschlag giebt. Es war nun natürlich schon aus theoretischen Gründen von grösstem Interesse zu erfahren, ob solches Serum nur mit Kuhmilch reagiert oder auch mit der Milch anderer Tiere. Ausser dem allgemeinen theoretischen Interesse war ja hier ein spezielles insofern gegeben, als man, wie wir noch sehen werden, vielfach annimmt, dass die reagierende Substanz in der Milch mit dem Kaseïn, ihrem wichtigsten Eiweisskörper, identisch ist. Man hat gerade bei den Präzipitinen die Spezifitätfrage mit besonderem Nachdruck durchforscht, weil sie sich als ein eminent praktisch wichtiger Punkt und zwar in vorher nicht zu ahnender Weise für die gerichtliche Medizin erwiesen hat.

Der erste, welcher bei den Milchpräzipitinen die Spezifität der Präzipitine prüfte und fand, dass eine solche in der Tat besteht, war Bordet[1]), der zeigte, dass dass Serum von Kuhmilch-Kaninchen nur Kuhmilch, aber nicht Ziegenmilch ausfällt. Ehrlich[2]) bestätigte diesen Befund, Wassermann und Schütze[3]), Uhlenhuth[4]) und viele andere fanden dieselbe Spezifität bei den Präzipitinen, welche durch Hühnereiweiss und durch Blutinjektionen hervorgerufen werden. Besonders wichtig ist die Spezifität bei den Blutpräcipitinen. Spritzt man z. B. einem Kaninchen Menschenblut ein, so gibt das Serum des Kaninchens nur mit Menschenblut einen starken Niederschlag, nicht aber mit Ziegenblut oder mit Hundeblut. Ganz so streng, wie das eben formuliert worden ist, gilt der Satz allerdings nicht Vielmehr kann ein Menschen-Kaninchenserum auch mit dem Serum anthropoider Affen reagieren[5]). Sodann hat man behauptet, dass die strenge Spezifität nicht bei jeder Art der Immunisierung gleich deutlich hervortritt. So gibt Hauser[6]) an, dass bei sehr hohen Graden des Präzipitingehaltes

1) Annal. de l'Institut Pasteur 1899.
2) Proceed. of the Royal Society Bd. 66 (1900).
3) Berlin. klinische Wochenschr. 1901.
4) Deutsche mediz. Wochenschr. 1901.
5) s. Nutall, Cambridge University Press. 1904.
6) Deutsche mediz. Wochenschr. 1904.

im Serum der Unterschied nur noch ein quantitativer ist indem das Serum die verschiedensten Blutarten dann präzipitirt, nur allerdings Menschenblut am stärksten.

Wir sehen hier also ähnliche Verhältnisse wie sie den Forschern bei den Lysinen begegnet sind und hier wie dort ist in der Literatur der Kampf der Meinungen noch nicht abgeschlossen, wenn auch nach meiner Ansicht die »plurimistische« Auffassung, als deren Führer Ehrlich anzusehen ist, deswegen die wissenschaftlich allein zulässige ist, weil sie allen Tatsachen gerecht wird. Das wird sie durch die Komplikation der gemachten Annahmen, die sich von jeder vorläufigen, vorzeitigen Vereinfachung hütet. Dieser Standpunkt schliesst natürlich keineswegs aus, dass später Vereinfachungen möglich werden können. Es ist hier der Platz, auf die wichtigen Versuche v. Dungerns[1]) hinzuweisen, welcher für die Frage der Spezifität der Präzipitine bedeutsames, experimentelles Material beibringt.

v. Dungern zeigte zunächst, dass man ein sehr wirksames Präzipitin gegen die entsprechenden präzipitablen Substanzen erzeugen kann, wenn man einem Kaninchen das Blutplasma eines Cephalopoden, speziell das Blutplasma des Octopus zuführt. Ist nun nach einer gewissen Zeit das Präzipitin wieder aus dem Kaninchenblut verschwunden und führt man dem Kaninchen nun wiederum Octopusplasma zu, so erfolgt schneller als vorher die Bildung eines wirksameren Präzipitins, das ebenfalls gegen dieselbe präzipitable Substanz gerichtet ist. Ändert man aber nun den Versuch so ab, dass man, nachdem das bei der ersten Immunisierung gebildete Präzipitin aus dem Blut des Kaninchens verschwunden ist, das Plasma eines anderen dem Octopus verwandten Tieres dem Kaninchen einspritzt, so erhält man nunmehr weder ein spezifisches Präzipitin gegen das zweite Blutplasma noch gegen das erste, sondern ein Präzipitin, welches beide Cephalopodenblutplasmaarten präzipitieren kann. v. Dungern erklärt das durch die Annahme, dass beide präzipitable Substanzen gemeinsame und daneben verschiedene haptophore Gruppen haben, ganz entsprechend den Annahmen, welche Ehrlich und Morgenroth früher für die Hämolysine entwickelt haben. Vom Standpunkte der Ehrlichschen Theorie der Antitoxinbildung aus nimmt v. Dungern nun an, dass bei der ersten Injektion neben den für die erste Plasmaart spezifischen Rezeptoren auch die gemeinsamen in Anspruch genommen werden und eine Neubildung und Vorbereitung zur Sekretion dieser Rezeptoren in den Zellen sich vorbereitet hat. Fliesst nun den Zellen das verwandte Plasma zu, das ebenfalls von den gemeinsamen Receptoren gebunden werden kann, so werden vorzugsweise diese schon zur Sekretion vorbereiteten Rezeptoren abgestossen werden

[1]) Die Antikörper, Jena 1903 u. Festschr. f. Koch, Jena 1904.

und nunmehr ein Präzipitin im Serum erscheinen, welches gegen beide präzipitable Stoffe gerichtet ist.

Es ist unwesentlich, ob man diese in die Kernfragen der Immunitätstheorie eingreifenden Darlegungen im einzelnen sich aneignen will, wesentlich ist, dass v. Dungern in überzeugenden Versuchen gezeigt hat, dass man es in der Hand hat, mehr oder weniger spezifische Präzipitine herzustellen. Und man kann wohl ohne weiteres sich ihm darin anschliessen, dass auch bei den Präzipitinen und den Zellsubstanzen, aus denen sie gebildet werden, komplizierte Verhältnisse angenommen werden müssen, für die als einfachster schematischer Ausdruck eine Vielheit der Präzipitine bezeichnet werden muss.

Ganz kurz erwähnen brauchen wir nur, dass man auch neben den Präcipitinen Präzipitoide angenommen hat. Diese Annahme ist im wesentlichen der Ausdruck der Beobachtung, dass unter Umständen Serum, ohne selbst zu präzipitieren, doch von Einfluss auf die Präzipitinreaktion eines anderen Serums sein kann.

In allen diesen Dingen ist es nötig, die quantitativen Verhältnisse scharf im Auge zu behalten, wenn man die Vorgänge wirklich übersehen will. So hat man, worauf u. a. auch v. Dungern[1]) besonders hinweist, beobachtet, dass bei einem sehr grossen Überschuss präzipitabler Substanz nicht etwa die gleiche Menge gefällt wird, wie wenn bei entsprechender Präzipitinmenge weniger präzipitable Substanz vorhanden wäre. Ist sehr viel präzipitable Substanz, also z. B. im Falle des Laktoserums Milch vorhanden, so braucht gar keine Fällung einzutreten. Nun, diese Erscheinung entspricht ganz den Erfahrungen, die man mit Toxinen und Lysinen gemacht hat. Ein Zellen-Toxin, wie z. B. das Ricin, tötet oder macht eine Zelle erst in für uns sichtbarer Weise krank, wenn eine bestimmte Menge Gift mit ihr in Beziehung getreten ist, das gleiche gilt ja auch für den komplizierteren Organismus eines Tieres oder Menschen. In gleicher Weise kann auch die präzipitable Substanz, ganz gleich ob sie aus Eiweiss oder anderem Material besteht, mit einer bestimmten Menge Präzipitin reagieren, ehe sich die sichtbare, wahrscheinlich sekundäre Reaktion der Ausfällung anschliesst. Ist nun viel Milch im Falle des Laktoserums vorhanden, so kommt auf jedes Teilchen präzipitabler Substanz weniger Präzipitin und die Ausfällung unterbleibt.

Wir sind jetzt genügend vorbereitet, um in die Erörterung einer viel besprochenen oder eigentlich zweier eng zusammengehöriger Fragen einzutreten: nämlich einmal nach der chemischen Natur der präzipitablen Substanz und sodann nach der Natur des Niederschlags.

---

[1]) Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 34 (1903).

Wer wirklich die Schwierigkeiten der Fragen übersieht, wird allerdings kaum hoffen, hier zu sichereren Resultaten zu kommen, als es in den Nachbargebieten möglich ist. Aber diese Hoffnungen sind vielfach gehegt worden, weil man es hier mit sichtbaren Reaktionen, mit dem Koagulieren von Eiweisssubstanzen zu tun hat, also mit Stoffen, deren chemisches Studium heute im Mittelpunkt der Forschung steht und die gleichsam das Zwischenglied zwischen dem chemischen Rätsel des Protoplasma, dem Träger der Lebensvorgänge und den synthetischen, aufbaubaren Körpern des Chemikers bilden.

Vorweg sei bemerkt, dass alles darüber einig sein muss, dass wir eine Kenntnis der chemischen Konstitution irgend eines Präzipitins oder einer präzipitablen Substanz nicht haben, also eine Kenntnis, die etwa mit der Kenntnis der Konstitution der Kohlehydrate zu vergleichen wäre.

Was zunächst die Präzipitine selbst angeht, so handelt es sich hier ja um echte Serum-Antikörper, bei denen die Sachlage ganz so liegt, wie bei allen Serum-Antikörpern. Wir können nämlich das fällende Agens des Serums mit verschiedenen Mitteln niederschlagen und dann wieder lösen, können für die Präzipitine Fällungsgrenzen gegen Aussalzungsmittel etc. bestimmen, können ihre Widerstandsfähigkeit gegen Fermente bestimmen, können ihr Verhalten bei der Dialyse und ähnliches untersuchen. Dabei wird es mehr oder weniger leicht gelingen, die Präzipitine von den einzelnen Eiweisskörpern des Serums zu trennen, jedenfalls ist ihre Identität mit keinem der im Serum beschriebenen Eiweisskörper nachgewiesen. Streng wissenschaftlich wäre übrigens auch sehr wenig damit gewonnen, wenn, was vorläufig bei der geringen Menge derartiger Substanzen, wie es Präzipitine sind, noch wenig naheliegend scheint, für ein Präzipitin nachgewiesen würde, es wäre ein Euglobulin, ein Albumin oder ein Pepton. Denn erstens gibt es sehr viele derartige Eiweissstoffe und sodann ist auch deren Konstitution keineswegs bekannt, da für die fundamentalen, biologisch in Betracht kommenden Konstitutionsfragen eine Kenntnis der Spaltungsprodukte und ein ungefährer Anhalt, wie die Bindung der Spaltungsprodukte unter einander erfolgt, rein garnichts nützt. Man bedenke doch nur, wie geringfügige Änderungen an einem Alkaloid zu den durchgreifendsten Änderungen ihrer physiologischen Wirkungen führen und man wird skeptisch gegen vielfach geäusserte Hoffnungen, als ob bereits die Eiweisschemie in Stadien sich befindet, in denen die Chemie den biologischen Bedürfnissen in Wahrheit sich nützlich machen kann.

Ist man sich darüber allgemein einig, dass wir über die chemische Natur der Präzipitine nichts aussagen können, so herrscht eine gewisse Unklarheit in Bezug auf die präzipitablen Substanzen. Es ist zwar hypothetisch, dass die Substanz, welche die Präzipitinbildung im Organismus anregt, identisch ist mit derjenigen, welche bei der Präzipitin-

reaktion mit dem Präzipitin in Reaktion tritt; aber diese Hypothese ist einmal eine mit sehr vielen Tatsachen übereinstimmende, namentlich aber für unsern augenblicklichen Zweck brauchbare, weil für beide Faktoren die gleichen Überlegungen gelten. Bei der ersten Betrachtung schien die Sachlage am einfachsten, als man die Präzipitinreaktion mit Eiweisskörpern wie Hühnereieralbumin oder mit Milch vornahm, bei der bald erkannt wurde, dass zum mindesten die präzipitable Substanz als eng mit dem Kaseïn verbunden insofern angesehen werden kann, als man bei den allerdings recht wenig für chemische Begriffe befriedigenden Isolierungsmethoden des Kaseïns die präzipitable Substanz von ihr nicht trennen konnte. Brachte man nun das Präzipitinserum mit den Kaseïnlösungen[1]), mit den Lösungen von Eiereiweiss oder im Falle der v. Dungern'schen Versuche das präzipitierende Kaninchenserum mit dem blauen, hämocyaninhaltigen Octopodenplasma zusammen, so konnte man ohne weiteres feststellen, dass die in der Flüssigkeit, die mit dem Serum zusammengebracht wurde, vorhandenen Eiweisskörper vollständig oder teilweise ausgefällt werden. So konnte im Niederschlag das phosphorhaltige, leicht nachweisbare Kaseïn, das kupferhaltige Hämocyanin des Octopodenplasmas mit Leichtigkeit gefunden werden. In dem Sinne sind also die Eiweisskörper ohne jeden Zweifel präzipitable Substanzen, dass sie bei der Präzipitinreaktion in den Niederschlag gehen. Aber für die Wissenschaft handelt es sich nicht darum, ob die Eiweisskörper durch irgend eine sekundäre Reaktion, die nicht spezifisch ist, mit ausgefällt werden, vielmehr darum, ob sie es sind, die mit dem Präzipitin im Serum direkt reagieren, ob sie im Sinne von Ehrlich die haptophore Gruppe darstellen oder wenigstens untrennbar mit der haptophoren Gruppe der präzipitablen Substanz verknüpft sind, die mit der haptophoren Gruppe des Präzipitins reagiert. Darin würde die prinzipielle Entscheidung liegen, welche die Präzipitinforschung der ganzen Toxin- und Antitoxinforschung bieten würde. Nun lässt sich aber zunächst aus Beispielen aus Nachbargebieten klar zeigen, dass nicht alles bei einer derartigen Reaktion zu der haptophoren Gruppe in direkter oder auch nur indirekter Beziehung stehen muss, was bei der Niederschlagsbildung, die beim Reagieren zweier haptophorer Gruppen eintritt, als Niederschlag ausgefällt wird. Denken wir z. B. an folgendes Beispiel. Das Ricin, also das Toxin aus der Ricinuspflanze, fällt aus einer Suspension roter Blutkörperchen in Kochsalzlösung die Körperchen aus, so dass sie als roter Niederschlag von der Flüssigkeit sich trennen lassen. Hier ist das Hämoglobin aus der Flüssigkeit ausgefällt worden. Dennoch tritt das Hämoglobin in keine direkte Reaktion mit dem Ricin, vielmehr ist es ausschliesslich das vom Hämoglobin völlig trennbare

---

[1]) S. P. Th. Müller, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 36 (1902).

Stroma der Blutkörperchen, welches mit dem Ricin reagiert. Da nun auf der anderen Seite das Stroma mit dem Hämoglobin in irgendwelchen im einzelnen ungeklärten Beziehungen steht, so wird es bei der Reaktion des Ricins mit dem Stroma mitausgefällt. Aber auch aus dem Verlauf der Präzipitinreaktion selbst kann man entnehmen, dass nicht alles, was in den Niederschlag geht, im strengeren Sinne präzipitable Substanz zu sein braucht. Denn auch die Eiweisskörper des Blutserums, die ganz normalen Bluteiweisskörper, die bei der Präzipitinreaktion weder als Präzipitin, noch als präzipitable Substanz in Frage kommen, gehen mit in den Niederschlag herein [1]).

Also aus der Natur des Niederschlages kann man nichts über die Eigenschaften der eigentlichen, präzipitablen Substanz ableiten. Noch viel weniger berechtigt ist man, die präzipitable Substanz deswegen mit dem Eiweiss zu identifizieren, weil sie unter Umständen durch die gleichen Eingriffe beeinflusst wird, wie das Eiweiss selbst, also zum Beispiel durch den Einfluss von Fermenten, wie Pepsin oder Trypsin. Die Enzyme und namentlich die zur Verfügung stehenden Enzympräparate sind viel zu allgemeine, unspezifische Reagentien, als dass die Beeinflussbarkeit durch sie einen Rückschluss auf die chemische Konstitution gestatten könnte.

Alles das haben bis zu einem gewissen Grade wohl auch die Autoren sich vergegenwärtigt, die für die präzipitable Substanz die Eiweissnatur annahmen. So hat z. B. v. Dungern insofern versucht, den hier geäusserten Bedenken Rechnung zu tragen, als er vermutet, die präzipitable Substanz sei zwar identisch mit den Eiweisskörpern, aber die entscheidende haptophore Gruppe habe nichts zu tun mit den Gruppen im Eiweiss, die wir durch die typischen Eiweissreaktionen der Chemie, also z. B. die Farbstoffreaktionen, die Biuretreaktion etc. kennen. Nun, das gibt Gelegenheit, mit Nachdruck darauf aufmerksam zu machen, dass es eben in erster Linie darauf ankommt, die chemische Konstitution kennen zu lernen, welche physiologisches Interesse besitzt durch ihre Fähigkeit, die Präzipitinbildung anzuregen und mit dem Präzipitin zu reagieren. Selbst wenn ein Beweis dafür erbracht sein wird, dass diese Konstitution ein Anteil des grossen Eiweissmoleküls darstellt, so würde

[1]) S. Jacoby, Hofmeisters Beitr. Bd. I (1901), Moll, Hofmeisters Beitr. Bd. IV (1904). Die von Jacoby auf Grund seiner Ricinversuche aufgestellte Ansicht, dass an eine haptophore Gruppe sich alles mögliche an der nicht spezifischen Seite der Gruppe mit anlagern und so mit in den Niederschlag gehen kann, hat neuerdings eine erhebliche praktische Bedeutung gewonnen. Dehne und Hamburger haben nämlich entdeckt, dass ein gegen Pferdeserum gerichtetes Präzipitinserum auch Antitoxine mit ausfällt (Wiener klin. Wochenschrift 1904). Siehe auch Kraus u. Pribram u. Sacharoff (Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 39, 1905). Man kann sich vorstellen, dass die einzelnen haptophoren Gruppen durch indifferente Serumsubstanzen verkettet sind.

das nur ein Punkt sein, dessen Wichtigkeit erst zweiter Ordnung zu bewerten wäre. Nach diesen Ausführungen ist wohl klar, dass nur die Behauptung zurückgewiesen werden soll, es wäre der Beweis für die Eiweissnatur der präzipitablen Substanz erbracht, es aber nicht als ausgeschlossen gelten soll, dass doch für das eine oder andere Präzipitin oder auch für alle die Zugehörigkeit der präzipitablen Substanz zu den Eiweissstoffen erwiesen werden könnte.

Unsere Darlegungen dürften nun aber auch das Verständnis der Spezifität der Präzipitinreaktion einigermafsen erleichtern. Wenn im Falle des Laktoserums die Präzipitinreaktion durch das Kaseïn hervorgerufen wird, so müssen wir annehmen, dass in den verschiedenen Milcharten, die alle ein spezifisches Laktoserum liefern, immer ein verschiedenes Kaseïn vorhanden ist, ebenso dass die Blutserumglobuline der verschiedenen Tierarten, die bei anderen Tieren verschiedene Präzipitine produzieren, alle durchaus verschieden sind. Andererseits kann man unter Umständen mit dem Harn oder mit Organen von Tieren dieselben Präzipitine erzielen, als wenn man die Globuline ihres Blutserums zur Immunisierung benutzt. Freilich ist es denkbar, dass es sich z. B. bei den verschiedenen Kaseïnen um verschiedene Eiweisskörper handelt, ebenso kann der Globulinkörper aus dem Blutserum, der zur Präzipitinbildung den Anlass gibt, sich auch in den Organen finden, aber einfacher wird die Sachlage jedenfalls, wenn man auf verfrühte, chemische Spekulationen verzichtet und sich begnügt, sich an das tatsächlich festgestellte zu halten, nämlich dass

1. die Präzipitinbildung durch präzipitinogene, wahrscheinlich mit den präzipitablen identische Substanzen angeregt wird, die bei den einzelnen Spezies spezifische Verschiedenheiten aufweisen;
2. dass bei der Reaktion zwischen dem eigentlichen Präzipitin und der präzipitablen Substanz sowohl aus dem Blutserum, wie aus den Begleitern der präzipitablen Substanzen Eiweisskörper in nichtspezifischer Weise mit in den Niederschlag gehen.

Es ist nicht alles als Produkt der eigentlichen Präzipitinreaktion anzusehen, was sich schliesslich nach Beendigung der Vorgänge im Niederschlag findet, nach Ablauf der Reaktionen, die durch das Zusammentreffen von Präzipitin und präzipitabler Substanz eingeleitet werden.

Noch einen Punkt wollen wir besonders betonen, weil er praktische Bedeutung hat. Wir haben gesehen, dass das Serum eines Kaninchens bei Vorbehandlung mit Menschenblut die Fähigkeit erlangen kann, übrigens durchaus nicht immer erlangt, mit Menschenblut einen Niederschlag zu bilden. Ferner haben wir schon erfahren, dass daneben das Serum auch in geringem Mafse mit dem Blut anderer Tiere reagieren kann. Eine geringe Reaktion kann unter Umständen auch Normalserum

zeigen, also geringe Präzipitinmengen auch ohne Vorbehandlung im Serum von Tieren vorhanden sein. Da nun aber das mit Menschenblut vorbehandelte Tier viel intensiver mit Menschenblut reagiert als mit dem Blut von Tieren, so kann, wie Uhlenhuth und Wassermann zuerst nachgewiesen haben, ein derartiges Serum als Differenzierungsmittel für verschiedene Blutarten verwertet werden.

Nun hat man aber weiter geprüft, ob man mit Hülfe einer Präzipitinreaktion auch die Substanzen der verschiedenen Organe desselben Tieres unterscheiden kann. Das ist bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, da man ja einigermaſsen spezifische Cytotoxine hergestellt hat. Diese Versuche ergaben aber, dass zumeist in diesem Sinne nichtspezifische Präzipitine entstehen, wenn man Tiere mit Blut oder Organextrakten einer Spezies vorbehandelt. Zumeist, nicht immer. So hat Uhlenhuth[1]) ein spezifisches Linsen-Präzipitinserum beschrieben. Mit Hülfe der Präzipitinreaktion ist es also verhältnismäſsig leicht, zu unterscheiden, ob man Substanzen vom Menschen oder vom Rind, z. B. Blut der einen oder der anderen Spezies oder Muskeln, Knochen etc. dieser oder jener Tierart vor sich hat.[2]) Dagegen wird es meistens nicht gelingen, zu bestimmen, ob das zu untersuchende Material von einem Muskel oder aus der Leber stammt, wenigstens nicht nach den bisherigen Erfahrungen.

Schliesslich ist es nicht wunderbar dass das Normalserum höchstens Spuren von Präzipitinen enthält, obwohl in den Magen-Darmkanal viele Substanzen eingeführt werden, die im Tierkörper zur Präzipitinbildung führen. Bevor diese Stoffe resorbiert werden, erleiden sie im allgemeinen Veränderungen, welche ihre Fähigkeit zur Präzipitinbildung beeinträchtigen.[3])

X. Die Agglutinine.

Dem Phänomen der Präzipitation nahe steht die Agglutination. Die Agglutination, die Verklebung von Zellen durch gewisse Substanzen hat die Aufmerksamkeit der Immunitätsforscher erregt, seitdem Gruber und Durham[4]) mitteilten, dass das Serum von Tieren, die gegen Typhusbazillen immunisiert waren, imstande ist, die Bazillen so zu verändern, dass die Bazillen sich in Häufchen anordnen und zu Klumpen verkleben.

---

1) Festschrift für R. Koch 1904, s. auch Pfeiffer, Wien. klin. Wochenschrift 1905 (Spermaeiweisspräzipitine).

2) Beumer, Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1902, Schütze, Deutsche med. Wochenschr. 1903.

3) Michaelis u. Oppenheimer, Engelmanns Archiv f. Physiologie, Supplement 1902.

4) München. medizin. Wochenschr. 1896.

Wie das bei vielen Entdeckungen der Fall ist, war bereits eine Anzahl von Erscheinungen bekannt, die mit dem Gruber-Durhamschen Phänomen in Beziehung stehen. So hatte Pfeiffer[1]) bereits bei seinen Untersuchungen über Bakteriolyse ähnliche Veränderungen der Bakterien beachtet und kurz beschrieben. Früher schon scheint Metschnikoff[2]) auf Phänomene dieser Art geachtet zu haben. Kobert[3]) und seine Schüler hatten gezeigt, dass das Ricin und Abrin Blutkörperchen in eigenartiger Weise verkleben, sodass man auch hier von einer Art Agglutination sprechen konnte.

Es hat sich allmählich herausgestellt, dass gegen sehr viele Bakterien im Tierkörper Agglutinine ganz so wie Lysine oder Antitoxine gebildet werden. Man überzeugt sich, dass das Serum nach der Einverleibung der Bakterien, von Trümmern der Bakterien oder Extrakten die Fähigkeit erlangt, die Bakterien und zwar spezifisch die zur Vorbehandlung verwandten zu verändern. Ob diese Spezifität eine vollkommene ist, oder ob nicht bis zu einem gewissen Grade auch verwandte Bakterien durch ein Immunserum agglutiniert werden können, ist noch nicht endgültig entschieden. Die zweite Möglichkeit scheint die wahrscheinlichere zu sein. Die Agglutination ist keine Abtötung der Bakterien und es sind auch, wie Pfeiffer von Anfang an erkannt hat, die Agglutinine gänzlich verschieden von den Lysinen. Gruber hatte zunächst geglaubt, diese beiden Gruppen von Antikörpern identifizieren zu können, da sie häufig — entsprechend ihrer gleichzeitigen Entstehung — bei der Immunisierung nebeneinander in demselben Serum vorkommen.

Lysine und Agglutinine sind verschiedene Substanzen

1. weil unter Umständen in einem Serum nur die eine, aber nicht die andere Eigenschaft vorhanden ist. Dementsprechend können beide Eigenschaften unabhängig von einander einem Serum verloren gehen,
2. weil allem Anschein nach bei der Agglutination der Bakterien nicht wie bei der Lysis ein Immunkörper und ein Komplement zusammenwirken, vielmehr ein einheitlicher Körper das wirksame Prinzip darstellt. Aber auch mit dem Immunkörper der Lysine sind die Agglutinine nicht identisch, da sich auch Immunkörper und Agglutinine trennen lassen.

Da wir bereits die Toxine, Antitoxine und die Präzipitine kennen, so können wir über viele Eigenschaften der Agglutinine kurz hinweggehen.[4])

[1]) Zeitschr. f. Hygiene 1894.

[2]) Annal de l'Institut Pasteur 1891.

[3]) Arbeit d. pharmakol. Instituts zu Dorpat 1889.

[4]) Die riesige Literatur über die Agglutination der Bakterien s. in dem Aufsatze von Paltauf, die Agglutination. Kolle-Wassermanns Handbuch Bd. 4, p. 645—783 (1904).

Bringt man ein agglutininhaltiges Serum mit den agglutinierbaren Bakterien zusammen, so wird das Agglutinin von den Bakterien fixiert, aber nur von agglutinierbaren Bakterien. Diese Fixierung erfolgt auch durch Präparate, welche man aus den Bakterien darstellt, so dass man berechtigt ist, in ihnen eine bestimmte agglutinable Substanz anzunehmen. Die Agglutination der Bakterien durch das Agglutininserum erfolgt nur in Gegenwart von Salzen; nach vollkommener Entfernung der Salze durch Dialyse unterbleibt sie, tritt aber bei nachträglicher Zufügung von Salzen wieder ein. Wie man Beobachtungen gemacht hat, die man dahin gedeutet hat, dass in Giftlösungen neben Toxinen Toxoide vorkommen, so hat man ganz entsprechende Dinge in Bezug auf die Agglutinine aufgefunden und spricht daher von Agglutinoiden. Agglutinoide können von den Bakterien fixiert werden, ohne sie zu agglutinieren. In der Ehrlichschen Nomenklatur wäre diese Auffassung so auszudrücken, dass die Agglutinine aus einer haptophoren und einer agglutinophoren Gruppe bestehen, während die Agglutinoide sich von ihnen in der agglutinophoren unterscheiden.

Über die Entstehung der Agglutinine bei der Immunisierung hat man ähnliches wie bei den Antitoxinen ermittelt. Auch die Agglutinine scheinen in den Organen zu entstehen, auch sie kommen bei Tieren und Menschen vor, bei denen von einer Infektion oder Immunisierung mit den betreffenden Bakterien nichts sicheres bekannt ist. So hat man z. B. einen merklichen Typhus-Agglutiningehalt des Blutserums bei Ikterischen und Chlorotischen gefunden.[1]) Einzelne interessante Punkte der Bakterienagglutination werden wir noch in den Abschnitten über Typhus-Dysenterie und Tuberkulose-Immunität berühren. Hier sei nur noch hervorgehoben, dass sowohl im Normalserum wie im Serum von Tieren, die mit Blutkörperchen vorbehandelt worden sind, sich Substanzen finden, welche Blutkörperchen agglutinieren. Für diese Hämagglutinine hat Sachs[2]) nachgewiesen, dass sie mit den Lysinen der Blutkörperchen durchaus nicht identisch sind. Es gelang nämlich Sachs, zu zeigen, dass unter geeigneten Versuchsbedingungen nur die Agglutinine und nicht die Lysine von den Blutkörperchen fixiert werden.

---

1) Lüdke, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 81 (1904).
2) München. medizin. Wochenschr. 1904.

XI. Die cytotropen Substanzen.

Vor kurzem hat Neufeld[1]) in Gemeinschaft mit Rimpau und Töpfer neue sehr interessante Substanzen im Serum immunisierter Tiere entdeckt. Es handelt sich um Stoffe, welche im Serum von Tieren auftreten, die gegen Streptokokken, Pneumokokken und rote Blutkörperchen immunisiert waren. Die cytotropen Substanzen verändern die zur Immunisierung benutzten Zellen in der Art, dass sie von Leukocyten aufgenommen werden können. Das Serum kann ohne Schaden eine halbe Stunde auf 59° erhitzt werden, die Substanzen werden von den Zellen, auf die sie einwirken, aber nicht von den Leukocyten fixiert. Neufeld hält sie für verschieden sowohl von den Agglutininen wie von den Immunkörpern der Lysine.

XII. Die Fermente und Antifermente.

In einem Überblick über die experimentelle Immunitätslehre muss ein Kapitel auch den Fermenten gewidmet werden:

1. weil die Konstitution der Fermente manche Analogien mit der der Toxine aufweist;
2. weil bis zu einem gewissen Grade eine Immunisierung gegen Giftwirkungen der Fermente möglich ist;
3. weil die Organismen imstande sind, Antifermente zu produzieren.

Zwei Reihen von Tatsachen sind seit längerer Zeit bekannt, die für ein Zusammenwirken mehrerer Substanzen bei dem Zustandekommen einer Fermentwirkung sprechen. Einmal die Beobachtungen, dass die Wirkung eines Fermentes wie z. B. des Pepsins auf Eiweiss nur erfolgt, wenn ein bestimmtes, chemisches Milieu vorhanden ist, also ein geeigneter Säuregrad und ein bestimmter Wassergehalt. Die Fermente wirken am besten in einer bestimmten Verdünnung. Bertrand[2]) und Spitzer[3]) haben angenommen, dass für die Wirkung der Oxydationsfermente die Gegenwart organisch-gebundener Metalle, wie Mangan und

[1]) Neufeld u. Rimpau, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Neufeld, Deutsche medizin. Wochenschr. 1904, Neufeld u. Töpfer, Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 38 (1905), s. auch Wright, Proceed. Roy. Soc. Bd. 72 (1903) ref. Zentralbl. f. Bakteriol. 1904, ferner Deutsche med. Wochenschr. 1904. Wright fand im Normalserum eine thermolabile Substanz, die auf die Bakterien einwirkt und sie zur Aufnahme durch Leukocyten vorbereitet (opsonische Substanz).

[2]) Bertrand. Compt. rend., Bd. 124 (1897).

[3]) Spitzer, Pflügers Arch., Bd. 67 (1897).

Eisen, notwendig ist. Auf einen geeigneten qualitativen und quantitativen Salzgehalt der Fermentlösungen haben viele Forscher hingewiesen. Magnus[1]) hat gezeigt, dass das esterspaltende Ferment der Leber in seiner Wirkung durch eine kochbeständige, diffusible, in Alkohol lösliche Substanz unterstützt werden muss. Pawlow[2]) ist schliesslich sogar zu der nicht allgemein geteilten Überzeugung gelangt, dass die zwei so vielfach verschiedenen Wirkungen des Magensaftes, die Pepsinwirkung und die Labwirkung, die Wirkungen eines einheitlichen Fermentes sind, welches nur deswegen oft nicht imstande ist, beide Fähigkeiten zu entfalten, weil die Pepsinwirkung durch ein anderes chemisches Milieu, wie die Labwirkung, unterstützt werden muss.

Die andere uns hier interessierende Beobachtungsreihe über die Fermente verfügt auch bereits über eine lange Geschichte. Seit Hammarsten und Heidenhain ist es bekannt, dass die Fermente im Organismus in einer inaktiven Form angetroffen werden können, die erst durch bestimmte Maſsnahmen in eine aktive Form übergeführt werden müssen, um Fermentwirkungen zu entfalten. Das wurde zuerst für die Magendarmfermente gezeigt und zunächst festgestellt, dass diese Überführung durch unspezifische Körper wie Säuren geschehen kann. Aber ebenso wie Emil Fischer[3]) bei seinen Fermentstudien klar erkannt hatte, dass der Organismus zu einer sicheren Durchführung seiner Aufgaben der Tätigkeit spezifischer Fermente bedarf, die nur sehr mangelhaft durch unspezifische Katalysatoren geleistet werden könnte, so erwies sich auch die Aktivierung der Zymogene oder Profermente als ein Vorgang, der im Organismus durch spezifische Aktivatoren oder Kinasen, wie Pawlow[4]) sie genannt hat, eingeleitet wird.

Nachdem schon früher für die schwer übersehbaren Bedingungen der Blutgerinnung Alexander Schmidt[5]) die Tätigkeit spezifischer Aktivatoren andeutungsweise vermutet hatte, hat der grosse russische Physiologe Pawlow[4]) für das eiweissspaltende Ferment des Pankreas, das Trypsin, im Darmsaft einen spezifischen Aktivator aufgefunden, den er Enterokinase benannt hat. Pawlows Schüler Lintwarew[6]) fand für das Steapsin, das fettspaltende Enzym des Pankreas, einen Aktivator in der Galle, nachdem man schon früher derartige Substanzen in der Galle vermutet hatte.

Ob hier Analogien mit den Beziehungen zwischen Immunkörpern und Komplementen vorliegen, ist noch keineswegs entschieden. Delezenne[7])

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 42 (1904).
2) Pawlow u. Parastschuk, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 42, (1904).
3) Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 26 (1898).
4) Das Experiment. Ein Vortrag. — Wiesbaden 1900.
5) Zur Blutlehre, Leipzig 1892.
6) Dissertion, Petersburg 1901.
7) Société de Biologie 1903.

fand im Darmsaft neben der Enterokinasewirkung einen hämolytischen Immunkörper, der durch Pankreassaft wie durch ein Komplement aktiviert wird. Hamburger und Hekma[1]) und namentlich Cohnheim[2]) beobachteten, dass ein Überschuss von Enterokinase die Verdauung hindert. Cohnheim betont mit Recht, dass dieses Verhalten etwas an das Phänomen der Komplementablenkung erinnert. Natürlich kann der innere Zusammenhang der Erscheinungen noch immer ein ganz verschiedener sein, wie denn auch Bayliss und Starling[3]) die Aktivierung des Zymogens durch die Kinase ganz anders auffassen. Auch für die glykolytischen Fermente der Organe stellten Cohnheim[4]) und Rahel Hirsch[5]) fest, dass sie durch eine Substanz des Pankreas, die an sich nicht glykolytisch wirkt, aktiviert werden. Cohnheim hat die Eigenschaften dieses Pankreasaktivators genauer untersucht. Derselbe ist kochbeständig und alkohollöslich und konnte auch im Blut nachgewiesen werden. Nach Cohnheims Ansicht wird er durch innere Sekretion vom Pankreas aus durch das Blut den Organen zugeführt. Nach den neuesten Untersuchungen verschiedener Forscher ist es möglich, dass der Aktivator ein Sekret der Langerhansschen Inseln des Pankreas darstellt. Nach Cohnheim wirkt der Aktivator nur, wenn geeignete quantitative Verhältnisse innegehalten werden. Stoklasa[6]) bestreitet, dass Aktivatoren bei der Glykolyse nötig sind, Claus und Embden[7]) haben überhaupt keine fermentative Glykolyse tierischer Organe nachweisen können. Diese Differenzen werden wohl durch die von Cohnheim in Aussicht gestellte, ausführliche Publikation ihre Klärung finden.

Für die Frage nach der Spezifität der glykolytischen Fermente ist es von Interesse, dass Lépine[8]) und Harden[9]) auch für die Zymase, das glykolytische Ferment der Hefezelle, einen kochbeständigen Aktivator im Pankreas und im Blutserum gefunden haben[10]). Man darf übrigens keineswegs glauben, dass zwei Fermente identisch sein müssen, weil sie von derselben Substanz aktiviert werden, ebensowenig wie zwei Schlangengifte übereinstimmen, obwohl bei beiden Lecithin als Komplement wirksam ist.

---

1) Journ. de Physiol. u. Pathol. 1902.

2) Festschr. f. Pawlow 1904 s. auch Münch. med. Wochenschr. 1904.

3) Journ. of Physiologie 1904.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 39 (1903) u. 42 (1904).

5) Hofmeisters Beitr., Bd. IV (1903); s. auch die Arbeit von Arnheim und Rosenbaum, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 40 (1903).

6) Zentralbl. f. Physiologie 1904.

7) Hofmeisters Beitr., Bd. 6 (1905).

8) Compt. rend. 1899.

9) Chem. Ber. 1903.

10) Blumenthal und Burghart fanden, dass Pankreaspulver, auch gekochtes und auch Pulver aus anderen Organen die Zerstörung des Zuckers durch Bakterien begünstigt s. Burghart (Deutsche med. Wochenschr. 1899).

Über die Immunisierung gegen Enzyme lässt sich nicht viel positives berichten. Wohl hat man nach dem Vorgange Hildebrandts[1], der mit Emulsin experimentierte, gesehen, dass bestimmte Dosen eines Fermentpräparates bei wiederholter Applikation weniger giftig wirkten. Aber es ist in keiner Weise sichergestellt, dass die giftige Wirkung der Fermentpräparate auf dem in ihnen enthaltenen Ferment beruht. Es handelt sich ja hier um Gemische und nicht um chemische Individuen und wenn selbst das Serum eines mit Enzymlösungen vorbehandelten Tieres die Toxinwirkungen der Fermentlösungen aufhebt, so ist damit natürlich nichts darüber festgestellt, ob das durch ein Antiferment verursacht wird. In der Fermentlösung können eben ganz unabhängig von einander Toxine und Fermente sich finden.

Ist also auch bisher weder eine toxische Wirkung der Fermente noch eine Gewöhnung an sie erwiesen, so ist es doch sehr wahrscheinlich, dass die Fermente unter Umständen Gifte sind und man einen Organismus gegen sie immunisieren kann. Das folgt einmal aus der Art der Wirkung der Fermente, die wohl geeignet sind, durch die lebhaften Reaktionen, welche sie auslösen, an ungeeigneter Stelle erheblichen Schaden anzurichten, sowie namentlich aus den Befunden, welche man über die Bildung und Wirkung von Antifermenten erhoben hat. Das Auftreten von Antifermenten nach der Vorbehandlung von Tieren mit Fermenten hat nach Hildebrandt zuerst v. Dungern[2]) bemerkt, der Antikörper gegen proteolytische Enzyme von Bakterien wahrscheinlich machte und namentlich dann Morgenroth[3]) und Briot[4]) planmäſsig studiert. Eine sehr gute Orientierung ermöglichen uns die Versuche von Morgenroth über die Erzeugung von Antilabserum durch Vorbehandlung von Ziegen mit dem Labferment.

Das Serum dieser Ziegen war imstande, die Fermentwirkung des Labenzyms aufzuheben und zwar ganz in der Weise, dass eine bestimmte Quantität des Antikörpers einer begrenzten Menge des Fermentes entsprach. Brachte aber Morgenroth das Serum der mit tierischem Lab vorbehandelten Tiere mit einem pflanzlichen Labferment, der aus Cynara cardunculus dargestellten Cynarase zusammen, so war keine Antikörperwirkung vorhanden, obwohl anscheinend das pflanzliche Lab auf Milch die gleiche Wirkung ausübt, wie das tierische Lab. Korschun[5]) zeigte dann in Fortführung von Morgenroths Versuchen, dass auch bei dem Labenzym neben dem eigentlichen Ferment wahrscheinlich Derivate anzunehmen sind, welche die Fermentwirkung nicht mehr ausüben können, aber noch

[1]) Virchows Archiv, Bd. 131 (1893).
[2]) München. med. Wochenschr. 1898.
[3]) Zentralbl. f. Bakteriol. 1899 u. 1900.
[4]) Thèse de Paris 1900.
[5]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 37 (1903).

mit dem Antikörper reagieren. Auch normal können im Serum von Tieren Antifermente vorkommen. Über ihre chemische Natur ist nichts bekannt, wohl aber müssen die einzelnen Antifermente verschieden konstituiert sein. So kann man im normalen Serum nebeneinander ein durch Hitze zerstörbares und ein kochbeständiges Antilab finden [1]).

Immunisatorisch hat man sehr verschiedene Antifermente hergestellt. z. B. eine Antityrosinase [2]), ein Antipepsin [3]), eine Antiureasc [4]), ein Antisteapsin [5]), eine Antilaktase [6]) und andere.

Bemerkenswert ist, dass es nicht gelingt, den Antifermentgehalt des Blutserums sehr hoch zu steigern, vielmehr sehr bald eine Grenze erreicht wird. Hier sei auch auf die Hemmungswirkungen hingewiesen, welche Weinland [7]) mit der Wand des Magendarmkanals und in den Körperdecken von Darmparasiten (z. B. Ascariden) gegen die Verdauungsfermente beobachtet hat. Inwiefern diese Stoffe mit den Antifermenten des Serums und überhaupt mit den immunisatorisch zu erzeugenden Antikörpern in Beziehung stehen, ist jedoch noch nicht zu überblicken, ein Zusammenhang noch recht fraglich. Auch wird man abwarten müssen, inwieweit diese Wirkungen sich auf Substanzen zurückführen lassen, die als solche im lebenden Organimus vorhanden sind.

Dasselbe gilt für ein Antiferment gegen Verdauungswirkungen des Pankreas, das Pollack [8]) in dem Pankreasextrakt nach geeigneter Verarbeitung nachweisen konnte. Seitdem Cohnheim darauf die Aufmerksamkeit gelenkt hat, dass bei den Enzymen, deren Wirkung durch das Zusammenarbeiten zweier Faktoren zustande kommt, ein Zuviel der Kinase schädlich sein kann, könnte man daran denken, dass vielleicht in manchen Fällen die Annahme eines Antifermentes entbehrlich wäre. Cohnheim hat ja gezeigt, dass ein Plus der Kinase entsprechend dem Überschuss eines Amboceptors bei Lysinen die Wirksamkeit des Fermentes ausschliesst. Nach Ehrlichs Vorstellungen über die Konstitutionen der nach dem Hämolysintypus gebauten Substanzen besteht aber kein schroffer Widerspruch zwischen der Auffassung einer Substanz als Antikomplement oder als Amboceptor. Im Gegenteil, bei der Komplementablenkung funktionieren eben die überschüssigen Amboceptoren als Antikomplement. Ohne irgendwie erhebliche chemische Eingriffe kann es nun gewiss dazu kommen, dass die haptophore Gruppe des Amboceptors, welche bei den Cytolysinen als die cytophile zu be-

1) Korschun, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 36 (1902)
2) Gessard, Annal. de l'Institut Pasteur 1901.
3) H. Sachs, Fortschr. der Medizin 1902.
4) Moll, Hofmeisters Beitr., Bd. II (1902).
5) Schütze, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
6) Schütze, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 48 (1905).
7) Weinland, Zeitschr. f. Biologie, Bd. 44 (1902).
8) Pollack, Hofmeisters Beitr., Bd. 6 (1904).

zeichnen ist, ausser Wirksamkeit gesetzt ist. In diesem Falle besteht nach dem Schema von Ehrlich kein Unterschied mehr zwischen einem Antikomplement und dem nun zum Amboceptoid degradierten Amboceptor. Wir wollen aber nur betont haben, dass sich die Befunde bei den Antifermenten nach dem Schema der Lysine zunächst noch gruppieren lassen. Keineswegs soll behauptet werden, dass identische Dinge vorliegen. Ganz unerwartet neue Gesichtspunkte eröffnet für die Lehre der Antifermente, aber überhaupt für die gesamte Immunitätslehre ein Befund von Beitzke und Neuberg[1]), falls die zunächst von den Autoren als die naheliegendste acceptierte Auffassung sich als die endgültige herausstellen sollte.

Die Autoren behandelten Versuchstiere mit Emulsin, einem Ferment vor, das Laktose in Glukose und Galaktose spaltet. Das Serum dieser Tiere bewirkte nun, dass die Spaltungsprodukte sich im Laufe von einigen Wochen zu dem Produkt vereinigten, welches durch das Ferment gespalten wird. Sollte sich in der Tat ergeben, dass die Antifermente die Synthesen von Stoffen ermöglichen, die durch die Fermente gespalten werden, so würde das Ausblicke von allergrösster Tragweite gestatten. Es wäre dann auch nötig, zu prüfen, inwieweit die gesamte Receptorenlehre Modifikationen verlangt.

Endlich sei noch auf eine sehr merkwürdige Beobachtung von Czapek[2]) hingewiesen. Der Autor fand, dass bei gewissen Pflanzen durch geotropische Reizung eine Verminderung der Oxydationen stattfindet. Es zeigte sich, dass dabei Antioxydasen auftreten, welche durchaus spezifisch auf die Oxydasen der betreffenden Pflanzen eingestellt sind.[3])

Aus diesem Tatsachenmaterial geht wohl ohne weiteres hervor, wie schwierig es ist, sich eine einheitliche Vorstellung über die Beziehung der Fermente und der Antifermente zu dem zu beeinflussenden Substrat zu machen. Ganz unnötig ist es jedenfalls und bringt nur unerwünschte Komplikationen in die Fragestellung, wenn man den Fermentbegriff über die in der Physiologie gezogenen Grenzen erweitert. Damit hat man aber sofort begonnen, als man die Toxine und Antitoxine, die Alexine und Lysine kennen lernte. Es ist das allerdings historisch insofern verständlich, als alle die Substanzgruppen die fehlende Konstitutionskenntnis und die Wirkung in kleiner Menge gemeinsam haben.

[1]) Zur Kenntnis der Antifermente, Verhandlg. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1905, p. 160—161, ref. Chem. Zentralbl. 1905, I, p. 943—944.

[2]) Ber. d. Deutsch. Botan. Gesellsch. 1902.

[3]) Früher hatte schon Weinland (Zeitschr. f. Biologie 1900) gezeigt, dass man bei ausgewachsenen Hunden das Milchzucker spaltende Ferment im Pankreassaft nur nach Milchfütterung findet. Über den näheren Mechanismus dieser Erscheinung siehe Bainbridge (Journ. of Physiol. 1904). — Nach Weinland (Zeitschr. f. Biologie 1905) können durch den Nahrungsreiz neue Fermente nur dann manifest werden, wenn sie im Organismus schon irgendwie vorgebildet sind.

Es ist auch wohl anzunehmen, dass alle diese Wirkungen in letzter Linie ebenso wie die Fermentwirkungen darin bestehen, dass eine Beeinflussung des Reaktionsmodus chemischer Prozesse stattfindet. Jedenfalls aber tut man gut, vorläufig nur dann von einer Fermentwirkung zu reden, wenn es sich um eine chemische Reaktion, die eingeleitet oder beschleunigt wird, handelt. Dabei brauchen wir hier keineswegs in die Erörterung der Frage einzutreten, ob es bei den Fermenten sich lediglich um Substanzen handelt, die durchaus dem Typus der Katalysatoren entsprechen, auch können wir ganz unerörtert lassen, ob zum Wesen der Fermentwirkung eine mit einer Bindung an das zu fermentierende Substrat einhergehende Zwischenreaktion notwendig ist. Jedenfalls fördert uns in diesen Richtungen die Einordnung der Fermente unter die Katalysatoren nicht, da diese Punkte auch für die Lehre von der Katalyse noch unerledigte Probleme darstellen.

Es wäre nun der Versuch zu machen, Klarheit darüber zu gewinnen, inwiefern die Enzyme, die ja sicherlich Eigenschaften der Substanzen der Toxingruppen haben, sich als toxinartige Körper auffassen lassen.[1]) Vielleicht erscheint die Einordnung der Fermente in die Klasse der Toxine auf den ersten Anblick ziemlich einfach und ist es auch, wenn man zunächst ganz die eigentliche Fermentwirkung vernachlässigt. Man könnte sagen, ein Enzym hat zwei Arten von Gruppen, haptophore und zymophore, die den toxophoren entsprechen würden. Bei der Immunisierung wird die haptophore an eine Zellsubstanz, die Ehrlich Rezeptor nennt, gebunden, die dann als Antiferment im Serum erscheint. Abgesehen von den Komplikationen, die in dieses einfache Schema durch die Existenz der Zymogene und der Kinasen kommen, erwachsen ihm aber die gewichtigsten Bedenken, wenn man versucht, die spezifische Funktion des Fermentes für die Theorie zu verwerten.

Am einfachsten ist es noch, wenn es sich um die Einwirkung von Fermenten auf sehr komplizierte Moleküle handelt, also um die Verdauungs- und Labfermente. Für unsere, augenblicklich zu erörternde Frage müssen wir ganz vernachlässigen, dass nach Pawlow[2]) beide Fermentwirkungen, die Verdauungswirkung und die Labwirkung die Funktion desselben Enzyms sein sollen, welches nur beim Wechsel des Milieus entweder die eine oder die andere Wirkung entfaltet. Besteht Pawlows Ansicht zu Recht, so bedürfen alle Betrachtungen über die Spezifität von Fermenten und Toxinen einer Revision. Denn man hat diese Spezifität ja oft daraus erschlossen, dass man spezifische Antikörper nachweisen konnte. Im Rahmen der Pawlowschen Vorstellungsweise aber müsste man folgern, dass die Antikörper nur

[1]) Um den Zusammenhang zu wahren, werden hier bereits einige Teile der später ausführlich besprochenen Theorie von Ehrlich verwertet.

[2]) Pawlow u. Parastschuk. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 42 (1904)

das Milieu, aber nicht das einheitliche Enzym beeinflussen. Also von dieser Komplikation wollen wir hier absehen und an die Tatsache anknüpfen, dass Morgenroth und Briot zwei spezifische Antilabfermente gewinnen konnten, je nachdem, ob sie Tiere mit tierischem oder pflanzlichem Lab vorbehandelten. Beide Labfermente haben die Eigenschaft, das Kasein auszufällen und jedes spezifische Antilab hindert sein Lab an dieser Funktion. Wer sich nun die Beziehung zwischen Ferment und dem von ihm beeinflussten Substrat so denkt, wie zwischen Toxin und dem Substrat seiner Wirkung, müsste im Kasein eine haptophore Gruppe für das Labferment annehmen und dann weiter schliessen, dass das Antilab diesem Labrezeptor entspricht. Bei einem so komplizierten Körper wie das Kasein macht diese Annahme keine Schwierigkeiten, auch nicht die notwendige, weitere Annahme, dass es dann im Kasein mehrere derartige Rezeptoren geben muss, da es mehrere Labenzyme mit spezifischen Antifermenten gibt. Nun aber wirken die Fermente auch auf einfache Substanzen wie Kohlehydrate, bei denen es vielleicht nach den Untersuchungen von Ascoli und Bonfanti[1]) auch spezifische Antikörper gibt, sie wirken auf Arginin, auf Harnstoff. Man hat auch bereits Antiureasen (Moll)[2]) beobachtet und es ist nicht ausgeschlossen, dass man spezifische auffinden kann. Im Harnstoff ist es aber natürlich unmöglich, in einfacher Weise mehrere Rezeptoren anzunehmen. Ich habe mit Absicht den Faden so weit gesponnen, um zu zeigen, dass man nicht berechtigt ist, die Ehrlichsche Theorie in zu naiver Weise ganz grob aufzufassen, vielmehr immer ihrer eigentlichen chemischen Grundlage im Sinne ihres Schöpfers sich bewusst bleiben muss.

Vielleicht ist folgende Überlegung berechtigt. Wenn man auch mit Emil Fischer[3]) sich durchaus darüber klar ist, dass es für den Organismus eine sehr zweckmässige Einrichtung bedeutet, dass hier die katalytischen Reaktionen nicht durch einfache, anorganische Katalysatoren ausgelöst werden, vielmehr durch spezifische Enzyme, so kann man doch annehmen, dass die katalytisch wirksame Gruppe, welche zum Beispiel in einem Invertin den Zucker spaltet, ebenso ein H-Atom ist, wie in einer Säure, welche als Katalysator funktioniert. Nun wird neuerdings vielfach von den Fermentforschern diskutiert, ob bei der Enzymwirkung Zwischenreaktionen anzunehmen sind, bei denen es zu einer vorübergehenden Bindung zwischen Enzym und Substrat kommt, die gleiche Frage ist bei den Katalysatoren auf der Tagesordnung. Wie dem aber auch sei, wir sind berechtigt, anzunehmen, dass in den so kompliziert gebauten, spezifischen Enzymen

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 43 (1904) und München. mediz. Wochenschr. 1904.
[2]) Hofmeisters Beitr., Bd. II (1902).
[3]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 26 (1898).

doch die eigentliche katalytische Wirkung davon abhängig ist, dass die zymophore Gruppe des eigentlichen Ferments, also die Gruppe, die der zymophoren der Komplemente entspricht, wirken kann. Die Wirksamkeit dieser Gruppe kann nun natürlich in mannigfaltigster Weise davon abhängig sein, wie die ausserdem im Molekül vorhandenen haptophoren Gruppen besetzt sind. Darüber wäre es verfrüht, zu spekulieren; klar muss man sich nur darüber sein, dass es kein Widerspruch ist, in einem Enzymkomplex haptophore Gruppen anzunehmen und die Entstehung und Wirkung von Antifermenten auf sie zurückzuführen und dennoch das Substrat der Enzymwirkung nicht notwendigerweise mit dem Enzym durch eine haptophore Gruppe in Beziehung treten zu lassen.

Man wird mir wohl zustimmen, wenn ich der Überzeugung Ausdruck gebe, dass auf dem biologisch bedeutsamen Grenzgebiet zwischen der Physiologie der Enzyme und den Immunitätsphänomenen noch grosse Überraschungen und Aufklärungen zu erwarten sind. Nur auf einen Punkt möchte ich hier hinweisen, der zeigt, wie unmöglich es vorläufig noch ist, ganz das Schema der Lysinwirkung auf die Enzyme zu übertragen.

Wie schon früher erwähnt wurde, hat Cohnheim die bemerkenswerte Entdeckung gemacht, dass das glykolytische Ferment des Muskels den Zucker nicht verändert, wenn ein Zuviel des vom Pankreas gelieferten Aktivators hinzugefügt wird. In zutreffender Weise hat der Forscher darauf hingewiesen, dass hier eine weitgehende Analogie zu dem zuerst in Ehrlichs Laboratorium bei Lysinen von Neisser und Wechsberg aufgefundenem, als Komplementablenkung gedeutetem Phänomen vorliegt. Nun würde aber die Auffassung des Phänomens als Komplementablenkung erfordern, dass der Aktivator von dem Zucker gebunden wird und dass der Zucker nur in begrenzter Menge vorhanden ist. Tatsächlich werden aber diese Fermentversuche mit einem unbegrenzten Überschuss von Zucker angestellt. Auf alle Fälle wäre zu verlangen, dass in dem Falle, dass eine Komplementablenkung im Sinne Ehrlichs ohne weitere Komplikation vorliegt, der Überschuss an Aktivator zwar vielleicht etwas verzögernd wirkt, aber keineswegs praktisch die Reaktion auf Null bringt. Denn da doch auch in dem Falle des Aktivatorüberschusses stets etwas Zucker mit dem Ferment in Verbindung treten müsste, so wäre zu vermuten, dass in jedem Augenblicke wieder Aktivator frei wird, der sich nun neuem Zucker zuwenden kann. Denn andernfalls müssten wir die Lage noch durch die weitere Hilfshypothese komplizieren, dass auch die Reaktionsprodukte des Zuckers den Aktivator weiterhin binden. Diese Betrachtungen sollen nur zeigen, dass hier alles von der weiteren experimentellen Aufklärung noch zu erwarten ist.

XIII. Immunität gegen Stoffe von bekannter chemischer Konstitution.

Von vornherein könnte man vermuten, dass bei den chemisch näher bekannten Substanzen auch die Kenntnis der Immunitätsvorgänge eine bessere sein müsste. Neben der Mitteilung einiger Tatsachen auf diesem Gebiete wird es die Hauptaufgabe dieses Kapitels sein, nachzuweisen, wieso bisher die chemische Kenntnis von Giften das Wesen der Immunität noch nicht aufgeklärt hat.

Zunächst war es unmöglich, auf diesem Wege etwas über das Wesen der Antitoxinbildung zu erfahren, da bisher noch bei keinem Gifte von bekannter chemischer Konstitution eine Antitoxinproduktion sichergestellt ist. Angaben von Hirschlaff[1]) über die Herstellung eines Antimorphinserums, von Pohl[2]) über ein Anti-Solaninserum haben der Kritik nicht standgehalten, bei den Eiweisspräzipitinen ist es nicht sicher, ob sie wirklich direkt gegen das Eiweiss gerichtet sind. Ebenso spricht sich Uhlenhuth[3]) sehr vorsichtig über ein von ihm gegen das Gummi arabicum hergestelltes Serum aus.

Ist es also bisher auch noch nicht mit Sicherheit gelungen, gegen Gifte von bekannter, chemischer Konstitution durch Immunisierung Antikörper zu gewinnen, so sind doch Stoffe im Blutserum und in den Organen bekannt, welche geeignet sind, manche Gifte dieser Art zu entgiften. So wirkt nach den Versuchen Ransoms[4]) das Cholesterin antitoxisch gegen das Saponin, nach den Untersuchungen von Lang[5]), Heymans und Masoin[6]) und Hunt[7]) kann der in leicht abspaltbarer Form im Organismus vorrätige Schwefel bis zu einem gewissen Grade Nitrile durch Überführung in die entsprechenden Rhodanverbindungen entgiften.

Wir haben gesehen, dass es noch nicht feststeht, ob wirklich ein gegen das Eiweiss gerichteter Antikörper entsteht, das Antimorphin sogar als widerlegt gelten kann. Wir müssen uns nun aber weiter klar machen, dass die Entdeckung derartiger Antikörper, so hoffnungsfroh sie uns stimmen würde, noch keineswegs ein chemisches Verständnis der betreffenden Vorgänge in sich schliessen würde. Vom Eiweiss

1) Berliner klinische Wochenschr. 1902.
2) Archiv de Pharmakodynamie 1900.
3) Deutsche medizin. Wochenschr. 1905.
4) Deutsche medizin. Wochenschr. 1901.
5) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol, Bd. 34 (1894).
6) Arch. de Pharmakodynamie, Bd. 3 (1897).
7) Arch. de Pharmakodynamie, Bd. 12 (1904).

kennen wir zwar eine Fülle von Spaltungsprodukten, besitzen einige Kenntnisse über die Art der Verkettung dieser Bausteine, das Morphinmolekül ist zum grossen Teil aufgeklärt, aber besonders ermittelt müsste dann erst noch werden, was in den Substanzen das entscheidende für eine Antikörperbildung wäre. Das ist sicher eine sehr schwierige Aufgabe, wenn wir bedenken, dass bei den Versuchen über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung schon die kleinste Änderung des Moleküls sich als bedeutungsvoll für die Wirkung im Organismus erweisen kann.

Ist auch von einer Antikörperbildung gegen das Morphin nichts bekannt, so ist doch bis zu einem gewissen Grade eine Immunisierung gegen dieses Alkaloid möglich. Da namentlich von Pharmakologen vielfach hier von Gewöhnung an Morphin gesprochen wird, so sei betont, dass ein wissenschaftlicher Unterschied zwischen Immunität und Gewöhnung nicht zulässig ist. Die vorliegenden Beobachtungen sind folgende: Man kann für den Menschen wie für Tiere eine Dosis feststellen, bei der das Morphin Symptome macht. Diese Dosis ist nicht bei jedem Individuum derselben Spezies ganz gleich, schwankt aber doch nur in gewissen Breiten. Namentlich beim Menschen ist festgestellt, dass Kinder weniger widerstandsfähig als Erwachsene sind, dass also auch ohne Zufuhr von Morphin im Laufe des Lebens eine gewisse Immunität, die man auch Resistenz oder Gewöhnung nennen kann, erworben wird.

Erhält dasselbe Individuum Morphin wiederholt, so ist wiederum am einwandsfreiesten durch die Beobachtungen am Menschen, bei den sogenannten Morphinisten sichergestellt, dass dieselbe Dosis bei mehrfacher Darreichung nicht mehr dieselbe Wirkung entfaltet und dass grosse Dosen nötig sind, um dasselbe zu leisten, was beim nicht vorbehandelten Individuum kleine Dosen vermögen. Beim Versuchstier, speziell beim Hund, bei dem derartige Versuche mit Morphin sich noch am leichtesten machen lassen, ist es schon nicht so leicht, bei längerer Behandlung deutliche Unterschiede festzustellen, einmal wegen der individuellen Schwankungen, sodann weil auch längere Zeit mit Morphin behandelte Tiere schon auf kleine Dosen unverkennbare Vergiftungssymptome zeigen.

Da aber beim Menschen sicherlich und aus verschiedenen, berechtigten Analogien, beim Hund mit grösster Wahrscheinlichkeit eine erworbene Morphin-Immunität besteht, so sind Versuche von Faust[1]) über die Zerstörung des Morphins bei normalen Hunden und bei längere Zeit mit dem Gift behandelten Tieren von grösster Bedeutung.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 44 (1900).

Faust überzeugte sich zunächst, dass, wie schon früher Tauber[1]) gefunden hatte, beim normalen Hunde ein grosser Teil des subkutan zugeführten Alkaloids durch den Darm ausgeschieden wird. Nun steigerte er allmählich die Dosis, bis er schliesslich an einem Tage den Versuchshunden grammweise das Morphin zuführte. Dabei nahm allmählich die Menge des aus dem Körper ausgeschiedenen Morphins ab, ja schliesslich wurde überhaupt nicht mehr Morphin im Darminhalt gefunden. Eine Retention liess sich auch durch die Untersuchung der Organe des Tieres ausschliessen, so dass also das Tier während der Behandlung mit steigenden Morphindosen mit der Zeit die Fähigkeit erlangt hat, das Gift zu zerstören. Es ist noch eine offene Frage, wo im Organismus diese Zerstörung stattfindet und welcher Natur der Prozess der Zerstörung und die zerstörenden Stoffe sind[2]).

Nach Versuchen von Bouma[3]), der ebenso wie Faust im Laboratorium von Schmiedeberg arbeitete, weicht das Codein, das von dem Morphin sich nur dadurch chemisch unterscheidet, dass in eine Hydroxylgruppe eine Methylgruppe eingetreten ist, in Bezug auf diese biologischen Phänomene durchaus von seinem Verwandten ab. Klinisch hatte man schon immer bemerkt, dass eine Gewöhnung an Codein nicht sehr zu befürchten ist. Bouma sah, dass auch bei häufiger Darreichung einer kleinen, krampfmachenden Dosis immer wieder der Krampf ausgelöst wurde und eine Zerstörung des Codeins bei chronisch vergifteten Tieren nicht bemerkt wird.

Cloetta[4]) hat in den letzten Jahren die Versuche von Faust bestätigt; seine über Faust hinausgehenden Angaben bedürfen noch weiterer Sicherung.

Nach einer kurzen Mitteilung von Falk[5]) wird Strychnin, gegen das Vögel eine grosse Widerstandsfähigkeit zeigen, bei diesen Tieren zum Teil im Organismus zerstört, nach Pohl[6]) das Cocain aber auch bei Tieren, die gegen Cocain empfindlich sind. Dass auch gegen chemisch charakterisierte Gifte eine Immunität dadurch bedingt sein kann, dass die Organe nicht giftempfindlich sind, dafür hat Ellinger[7])

---

[1]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1890.

[2]) Nach Luzzato (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1904) reagieren morphin-immune Tiere im Gegensatz zu Normaltieren auf das Alkaloid auch nicht mehr mit Glykosurie. — Ähnlich wie die Morphin-Immunität dürfte sich die Alkohol-Immunität verhalten. Dass bei längerer Darreichung von Eiweiss und Kohlehydraten ihre Verwertung im Organismus sich ändert, ist aus der Stoffwechsellehre bekannt.

[3]) Bouma, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 50 (1903).

[4]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 50 (1903).

[5]) Zentralbl. f. d. medizinischen Wissenschaften, 1899.

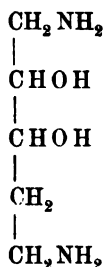
[6]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1901.

[7]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 45 (1900).

in der Immunität des Igels gegen das Cantharidin ein schönes Beispiel aufgefunden. Während andere Tiere auf Cantharidin in kleinen Dosen reagieren und schwere Nierenentzündungen erleiden, passiert das Gift beim Igel die Niere, ohne sie zu schädigen. Das hat Ellinger dadurch feststellen können, dass er das Cantharidin beim Igel im Harn auffand.

Ein grosses Interesse hat es vor einigen Jahrzehnten erregt, als man gefunden zu haben glaubte, dass Tiere und Menschen sich an grosse Arsenmengen gewöhnen können. In den letzten Jahren hat jedoch Hausmann[1]) auf Grund kritischer Literaturstudien und eigener Versuche dargetan, dass von einer irgendwie erheblichen, erworbenen Immunität gegen Arsen bei den sogenannten »Arsenessern« nicht gesprochen werden kann.

Aus faulender Hefe hat Faust[2]) einen kristallinischen Körper isoliert, den er Sepsin nennt. Das Sepsin, das die Formel $C_5H_{14}N_2O_2$ hat, fasst er als Dioxykadaverin auf:



$$\begin{array}{l} CH_2NH_2 \\ | \\ CHOH \\ | \\ CHOH \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2NH_2 \end{array}$$

Das Sepsin hat ausgesprochene Giftwirkungen, gegen die bei einem Hunde Immunität hergestellt werden konnte. Man wird mit Spannung den weiteren Mitteilungen von Faust entgegensehen müssen. Denn erst die Synthese des Giftes wird sicherstellen, ob die Giftwirkung nicht etwa einem beigemengten Toxin zukommt. Faust fand das Sepsin sehr labil in seiner Giftwirkung auch unter Bedingungen, unter denen tiefgreifende chemische Umsetzungen nicht zu erwarten waren. Erst später wird sich entscheiden lassen, ob Faust ein kristallisiertes Toxin in Händen gehabt hat und eine Immunität dagegen herstellen konnte.

1) Hausmann, Archiv de Pharmakodynamie, Bd 11 (1903) und Deutsche med. Wochenschr. 1903.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 51 (1904).

XIV. Die Vererbung der Disposition und Immunität.

Zahlreiche Immunitäten und Dispositionen gehören zum eisernen Bestand einer Spezies, so dass man sie in jeder Generation findet. Als Beispiele wären die hohe Disposition der Meerschweinchen für das Toxin des Diphtheriebazillus und die entsprechend hohe Immunität der Hühner für das Tetanustoxin zu nennen. Wenn aber auch die Spezies eine Immunität oder Disposition seit der ältesten Zeit besitzt, so schliesst das doch nicht aus, dass das einzelne Individuum erst während des intra- oder extrauterinen Lebens die betreffende Disposition oder Immunität erwirbt. Geschieht das regelmäfsig in jedem Falle, so besagt das, dass die Spezies die Fähigkeit hat, ganz bestimmte Entwicklungsvorgänge zu vererben und den Stoffwechsel so zu leiten, dass dabei schliesslich eine mit bestimmten Dispositionen begabte Konstitution zustande kommen muss. Wir sehen, dass hier eine wahre Vererbung vorliegt, aber über das Wesen und den näheren Mechanismus dieser Vererbung wissen wir nichts. Inwiefern der Vater oder die Mutter dabei besondere Bedeutung für die Vererbung haben, ist völlig unbekannt. Kreuzungsversuche könnten allein darüber Aufschluss geben.

Camus und Gley[1]) haben gezeigt, dass die Blutkörperchen neugeborener Kaninchen sehr schwer durch das im Aalserum vorhandene Gift angegriffen werden, während die Blutzellen der erwachsenen Tiere eine sehr hohe Disposition für dieses Toxin besitzen. Nach den Beobachtungen von Sachs[2]) ist das Blut eben ausgeschlüpfter Hühnchen völlig immun gegen das hämolytisch wirkende Gift der Spinnen, das Arachnolysin, während wiederum ausgewachsene Hühner ein Blut besitzen, das sehr empfindlich gegen das Arachnolysin ist. Ebenfalls nach Sachs werden die Blutkörperchen von Rinderföten direkt vom Gift der Cobraschlange zerstört, während das Blut von älteren Tieren nur durch Cobragift angegriffen wird, wenn Lecithin zugefügt wird. Die Blutzellen der Rinderföten verfügen also über disponibles Lecithin, während später dieser Stoff nicht mehr in geeigneter Bindung vorhanden ist. Aus der ärztlichen Erfahrung weiss man, dass neugeborene Menschen viel empfindlicher gegen das Morphin sind als Erwachsene.

Seit den Anfängen der experimentellen Immunitätsforschung hat man sich für die Frage interessiert, ob die erworbene Immunität vererbt werden kann. In der Tat handelt es hier sich um ein Problem von ebenso erheblicher theoretischer wie praktischer Bedeutung. Sehr

---

1) Annal. de l'Institut Pasteur 1899.
2) Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 34 (1903).

bald erkannte man, dass bei Infektionen und Intoxikationen von Muttertieren mit Toxinen die Jungen nicht ganz selten eine Zeit lang immun sind. Gelegentlich wird das so zustandekommen, dass Mikroorganismen oder Toxine auf die Föten übergehen und im fötalen Organismus eine aktive Immunität erzeugt wird. Doch wird das sicher nur selten möglich sein, weil meistens die geschädigten Embryonen absterben[1]). Immunisiert man Muttertiere mit Toxinen, so sind nach der Geburt die Jungen nur in geringem Umfange und nur für einige Zeit immun. Ihre Immunität erwerben sie, wie die grundlegenden Versuche von Ehrlich[2]) gezeigt haben, wohl in der Hauptsache durch die Muttermilch.

Immunisierte Ehrlich Mäuse gegen Abrin, so zeigten die Jungen der immunen Mütter einige Zeit einen gewissen Grad von Immunität. Diese Immunität musste entweder durch die Placenta oder die Milch bei der Säugung übertragen worden sein. In seinen »Ammenversuchen« zeigte Ehrlich, dass die Nachkommen immuner Mütter nur immun waren, wenn sie von der Mutter gesäugt waren. Dagegen kann eine immune Amme ihre erworbene Immunität auch auf die Jungen normaler Mütter übertragen. Der Grad und die Vergänglichkeit der Immunität machte es wahrscheinlich, dass es sich lediglich um eine Übertragung fertigen Antitoxins handelte. Ehrlich stellte auch in der Tat gemeinsam mit Brieger und Hübner das Vorkommen der Antitoxine in der Milch der immunisierten Tiere fest.

Bei Säuglingen werden die Antitoxine resorbiert, ihre Konzentration in der Milch ist stets erheblich geringer als in dem Serum des Muttertieres. Niemals wurde die Immunität des Vaters auf das Kind übertragen, das Sperma vermittelt also keine Antikörperübertragung, jedenfalls keine praktisch irgendwie wirksame. Für die biologische Frage, ob erworbene Eigenschaften vererbt werden können, haben diese Versuche kein Material beigebracht.

Ehrlichs Entdeckung, dass Säuglinge die Antikörper der Milch resorbieren können, ist allgemein bestätigt worden. In neuester Zeit hat Salge[3]) die bemerkenswerte Beobachtung gemacht, dass Diphtherie-Antitoxin, welches anstatt an die Milchsubstanzen an die Blutserumsubstanzen gekuppelt ist, beim Säugling nicht vom Magendarmkanal aus zur Resorption gelangt. Sicherlich sind die Substanzen, an welche die Antikörper gekettet sind, von ausschlaggebender Bedeutung für die Möglichkeit ihrer Passage durch tierische Membranen. So kann es uns nicht wundern, dass nach den sorgfältigen Feststellungen von

[1]) Die betreffende Literatur s. b. Morgenroth im Handbuch von Kolle und Wassermann.

[2]) Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankh., Bd. 12 (1892).

[3]) Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 60 (1904).

Polano[1]) Antikörper, die der Mutter ins Blut gebracht werden, beim Fötus sich ebenfalls im Blut finden, während im übrigen in Bezug auf den normalen Gehalt des Blutserums an Antikörpern eine gewisse Unabhängigkeit der Jungen von der Mutter besteht[2]).

Auf experimentellem Wege hat man also bisher nicht eine wahre Vererbung erworbener Immunität nachweisen können. Aber auch die Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie haben uns keine eindeutige Auskunft gebracht. Man hat erkannt, dass Infektionskrankheiten wie die Masern viel verheerender bei Völkerschaften wirken, die zum ersten Mal von der Krankheit betroffen werden, als wie bei Völkern, bei denen die Erkrankung endemisch ist. Es ist nicht möglich, die allmähliche Abschwächung des Virus als Ursache für die verhältnismäfsige Harmlosigkeit endemischer Infektionskrankheiten heranzuziehen, da ja die Infektionen unberührter Völkerschaften, die von endemischen Herden ausgehen, die unverminderte Virulenz beweisen. Trotzdem sind wir noch nicht berechtigt, eine erworbene, durch Vererbung bewahrte Immunität als bewiesen anzusehen, da noch die Möglichkeit der Auslese vorliegt. Wir wissen, dass jedes Individuum eine individuelle Disposition gegen jede Schädlichkeit besitzt. Es ist demnach möglich, dass allmählich die von Anfang an disponierteren Stämme aussterben und so schliesslich nur die immuneren überleben. Dann wäre die vererbte, erworbene Immunität nur eine scheinbare.

XV. Über die verschiedenen Ursachen der Disposition und Immunität.

Nachdem wir eine grosse Anzahl Einzeltatsachen kennen gelernt haben, wird es von Interesse sein, sich zusammenfassend klar zu machen, wie eine Immunität oder Disposition zustande kommt.

Vom Magen-Darmkanal aus wirken viele Gifte überhaupt nicht, von Toxinen namentlich nur das Ricin, Abrin und das Botulismusgift. Zerstörung durch die Verdauungsfermente, mangelhafte Resorption und Antikörper in den Wandungen des Darmkanals verhindern die Allgemeinvergiftung. Die auch bei subkutaner Einspritzung vorhandene natürliche Immunität gegen viele Bakterien führt P. Th. Müller darauf zurück, dass vielleicht sofort an Ort und Stelle wirksame Antikörper gebildet werden.

[1]) Habilitationsschr. Würzburg (1904) u. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., Band 53.

[2]) Literatur b. Morgenroth im Handb. von Kolle u. Wassermann

Ohne weiteres klar ist, dass Mikroorganismen, die erst nach starker Vermehrung im Tierkörper schädigend eingreifen können, nur dann Unheil anrichten werden, wenn sie neben den übrigen Bedingungen für ihre Entwicklung auch eine geeignete Temperatur vorfinden. Die entsprechende Temperatur ist aber auch für die Wirkung der Toxine die notwendige Voraussetzung. Courmont und Doyon[1]) haben nämlich gefunden, dass Frösche ihre Immunität gegen das Tetanusgift einbüssen, wenn man sie einer erhöhten Temperatur aussetzt. Sehr eigenartige Einflüsse der Temperatur wurden bei der Analyse der paroxysmalen Hämoglobinurie aufgefunden. Ehrlich[2]) hatte entdeckt, dass man bei derartigen Patienten nach lokaler Abkühlung eines Körperteils eine am Ort der Abkühlung einsetzende Hämoglobinämie, also eine Zerstörung von Blutzellen findet. Donath und Landsteiner[3]) haben nachgewiesen, dass im Serum dieser Kranken sich eine Substanz findet, welche nach Art eines Amboceptors nur in der Kälte Komplemente an die Blutzellen fixiert und daher nur bei Abkühlung eine Zellzerstörung bedingt.

Wir brauchen hier nicht dabei zu verweilen, dass durch Bindung und Zerstörung Giftstoffe durch das Blutserum von den Organzellen zurückgehalten werden und so ein erheblicher Schutz für die Zellen zustande kommt. Dagegen wird hier der Platz sein, sich die Frage vorzulegen, wovon es abhängt, ob ein Organ, welches von einem Gift umspült wird, auch vergiftet und zerstört wird. Natürlich lässt sich auf diese Frage keine allgemein gültige Antwort geben, da das ganz von der chemischen und physikalischen Natur der einzelnen Substanzen abhängen muss. Man kann da nur Beispiele anführen. Die Organe bestehen aus colloiden Eiweisssubstanzen. Wenn mit diesen Schwermetalle, wie Quecksilber oder Kupfer, in geeigneter Weise zusammentreffen, werden sie Verbindungen mit ihnen eingehen. So wird es zu irreparablen Veränderungen des Protoplasmas kommen können.

Hans Meyer und Overton, denen in manchen Punkten Hermann, Ehrlich, Pohl und Spiro vorgearbeitet hatten, haben darauf aufmerksam gemacht, dass die Durchtränkung der Zellmembranen mit Lipoiden, fettähnlichen Substanzen, die Zellen zur Aufnahme von Stoffen geeignet macht, die in Lipoiden sich besser lösen als in Wasser[4]). Die Lipoidlöslickeit scheint eine der Vorbedingungen der Wirkung mancher Narkotika und auch wohl anderer Gifte zu sein. Ein besonders klarer und vortrefflich untersuchter Fall ist die von Ransom[5]) in H. Meyers

1) Le Tétanus, Paris 1895.

2) Zeitschr. f. klinische Medizin, Bd. 3 (1881), u. Charité-Annale 1885.

3) München. medizin. Wochenschr. 1904.

4) Literatur s. bei Gottlieb, Theorie der Narkose, Asher-Spiros Ergebnisse der Physiol., Bd. I. 1902.

5) Deutsche medizin. Wochenschr. 1901.

Laboratorium untersuchte Saponinvergiftung. Hier scheint die Vergiftung der Zellen direkt von der Anwesenheit des zu den Lipoiden gehörenden Cholesterins in den Zellen abhängig zu sein. Im Cholesterin der Zellen muss sich das Saponin erst lösen, um die Zellen zerstören zu können.

Bei den Antigenen scheint nun aber die einfache Lösung des Giftes in der Zelle nicht zu genügen, um die Giftwirkung vorzubereiten. A priori ist das auch nicht wahrscheinlich, weil ein Lösungsphänomen oder auch eine damit in eine Gruppe zu stellende Ausfällung die gleichen Bedingungen für eine ganze Gruppe von Stoffen schaffen müsste und die hohe Spezifität der Antigene nicht erklären würde. Tatsächlich hat sich auch experimentell eine andere Beziehung ergeben. 1898 entdeckten Wassermann und Takaki[1]), dass Tetanustoxin vom Zentralnervensystem fixiert wird und zwar stets von einer bestimmten Quantität des Gewebes nur eine begrenzte Menge des Giftes. Diese begrenzte Giftmenge ist, wie Blumenthal und Milchner[2]) zeigten, so fest an die Nervensubstanz gebunden. dass sie durch Zentrifigurieren nicht davon getrennt werden kann. Die Wichtigkeit dieses Befundes wird keineswegs dadurch gemindert, dass Besredka[3]) später fand, dass durch die Nervensubstanz noch über diese Giftquantität hinaus mehr Toxin in lockerer Form adsorbiert werden kann, so dass man es durch Auswaschen wieder entfernen kann. Ehrlich und Morgenroth[4]) haben dann namentlich bei ihren Hämolysestudien erkannt, dass die Immunkörper in entsprechender Weise fixiert werden, Sachs[5]) und Jacoby[6]) haben den Nachweis geführt, dass im allgemeinen ein Parallelismus zwischen der Empfindlichkeit von Zellen und ihrem Fixierungsvermögen für die Gifte besteht. Parallel gehen diese beiden Phänomene allerdings nur insofern — und das wird niemand wundern — als Zellen, die durch ein Toxin verändert werden, es auch stets fixieren. Umgekehrt können aber auch Zellen Toxine fixieren, ohne von ihnen geschädigt zu werden. Gründe dafür wird es viele geben. Wir wollen nur einen Fall besprechen, in dem der Zusammenhang genau aufgeklärt ist. Kyes[7]) fand im Laboratorium von Ehrlich, dass die Blutkörperchen einiger Tierarten vom Gifte der Cobra zerstört werden, die anderer aber nicht. Zum Beispiel wird Kaninchenblut angegriffen, Rinderblut nicht. Beide Arten von Blutkörperchen aber fixieren das

---

1) Berliner klinische Wochenschr. 1898.
2) Berliner klinische Wochenschr. 1898.
3) Annal. de l'Institut Pasteur 1903.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1899 u. 1900, und Gesammelte Arbeiten 1904.
5) Hofmeisters Beitr., Bd. II. 1902.
6) Hofmeisters Beitr., Bd. IV. 1903 u. Bd. VI. 1904.
7) Berlin. klinische Wochenschr. 1902.

Cobragift. Die Kaninchenblutkörperchen aber besitzen »disponibles Lecithin«, welches als Komplement sich mit dem Cobragift zusammentun kann, die Blutkörperchen des Rindes verfügen nicht über ein geeignetes Komplement. Wir sehen also, Disposition und Immunität kann ebenso gut von dem Vorhandensein eines Endokomplementes abhängig sein, wie von dem eines Rezeptors, wie man die fixierenden Substanzen nach Ehrlich nennt.

Man kann natürlich nicht die Möglichkeiten erschöpfen, die eine Immunität zuwege bringen können. So kann Cholesterin die Fixierung eines Toxins an eine Zelle durch seine Gegenwart hindern, ohne etwa selbst als Rezeptor zu dienen[1]). Im Bilde könnte man von Staub sprechen, der sich zwischen Schlüssel und Schloss einschiebt. Ebenso wird es auch Substanzen geben, die als Schmieröl funktionieren. Morgenroth[2]) hat es wahrscheinlich gemacht, dass im Unterhautzellgewebe die Vereinigung von Toxin und Antitoxin durch Katalysatoren günstig beeinflusst wird. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei der Fixierung der Toxine an die Zellen auch derartige positive Katalysatoren eine Rolle spielen.

Schliesslich sei darauf aufmerksam gemacht, wie die jeweilige Beschaffenheit der Zellen mafsgebend für ihre Giftdisposition ist. Es gibt bei der Immunisierung von Tieren Fälle, in denen die Zellen vergiftet werden, obwohl sie von Serum umspült werden, das eine sehr hohe Konzentration an Antikörpern aufweist. Es hat sich mit Wahrscheinlichkeit zeigen lassen, dass die Zellen in diesen Stadien hochempfindlich sind, wohl weil die Rezeptoren zur Zeit besonders zahlreich oder avide sind[3]). Unter Umständen wird eine Überempfindlichkeit auch durch besondere cytotrope Stoffe bedingt sein können Denn ebenso gut wie in den Versuchen von Wright und Neufeld[4]) die Serumsubstanzen die Bakterien resp. Blutkörperchen so verändern, dass sie den Leukocypten verfallen, wird es auch vorkommen können, dass eine derartige Vorbehandlung die fremden Zellen in Edelzellen des Organismus, z. B. Leber- oder Nervenzellen treibt.

---

1) Flexner und Noguchi. Univ. of Penn. Med. Bullet, Bd. 15 (1902), Kyes u. Sachs, Berl. klinische Wochenschr. 1903.
2) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 48 (1904).
3) Jacoby, Hofmeisters Beitr., Bd. VI (1904).
4) Deutsche med. Wochenschr. 1904 u. Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 38 (1905).

XVI. Hinweis auf die Beziehungen der Immunitätsvorgänge zur klinischen Medizin.

Es ist im Rahmen dieses Buches nicht möglich, auf die Beziehungen der Immunitätslehre zu anderen Disziplinen, insbesondere auf die Beziehungen zu den klinischen Wissenschaften einzugehen. Auch würde das mehr oder weniger Einzelerfahrungen voraussetzen, namentlich aber ist auch zumeist noch allzu geringes Material vorhanden.[1])

Ganz der klinischen Betrachtung gehört bereits die Frage an, inwieweit die spezifischen Antikörper, wie z. B. die bei der Widalschen Reaktion in Frage kommenden Agglutinine diagnostische und prognostische Bedeutung für die betreffenden Krankheiten besitzen.

Hier will ich besonders die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass wir in der Messung der Empfindlichkeit der der Untersuchung zugänglichen Zellen, also der Blutzellen eine quantitative Methode für diagnostische Zwecke vor uns haben. Da die menschlichen Blutkörperchen durch zahlreiche, praktisch gleichgültige Toxine zerstört werden, so kann man einmal hier eine Fülle individueller Mannigfaltigkeiten aufdecken, daneben aber prüfen, ob nicht Fälle sich finden lassen, die in der Norm sich konstant erweisen und nur bei ganz umschriebenen Krankheitsprozessen eine Verminderung oder Zunahme der Empfindlichkeit aufweisen. Sodann kann das Blutserum einer analogen Untersuchung auf Antikörper unterzogen werden. Alle diese Untersuchungen erfordern nur sehr geringe Blutmengen. Auch lassen sie sich auf andere Körperflüssigkeiten wie Exsudate, Lumbalflüssigkeit etc. ausdehnen. Dem wissenschaftlich arbeitenden Arzt wird aber ohne weiteres einleuchten, dass die vorliegenden Tatsachen ihm auch an allen Ecken und Enden zu Hypothesen über die Entstehung pathologischer Zustände anregen. Der klinische Forscher wird um prüfbare Fragestellungen bei der Übertragung der Immunitätstatsachen auf klinische Punkte nie verlegen sein.

XVII. Ehrlichs Hypothesen.

Die in den bisherigen Darlegungen niedergelegten Tatsachen geben ein Bild davon, durch welche Eingriffe man Immunität erzeugen kann, wie die Formen der Immunität sich äussern, wann Antikörper gebildet werden und inwiefern die Wirkung der Antikörper das Zustandekommen der Immunität teilweise erklärt.

[1]) Die Beziehungen der Immunitätslehre zur Prophylaxe und spezifischen Therapie werden später noch besonders abgehandelt werden.

Nach der Kenntnisnahme der Beobachtungen entsteht aber das Bedürfnis, sich ein zusammenhängendes Bild von der kausalen Beziehung der einzelnen Erscheinungen zu machen und die Lücken der Beobachtungen durch Hypothesen auszufüllen. Durch eine derartige synthetische Arbeit wird die Fragestellung der Forschung klargelegt, ausserdem aber die Einordnung der Immunitätsphänomene in das biologische Gesamtbild angebahnt.

Unsere Zeit kann diese synthetischen Versuche ebensowenig wie jede andere Forschungsperiode entbehren; aber wohl aus verschiedenen Faktoren der heutigen wissenschaftlichen Erziehung erklärt es sich, dass viele hervorragende experimentelle Arbeiter glauben, theoretischen Bestrebungen keine Bedeutung beilegen zu sollen, obwohl sie in ihren Bemühungen tatsächlich ebenso von dieser Vorbedingung der Experimentalforschung abhängig sind wie jeder Forscher.

Die alten Theorien der Immunität sind seit mehr als 10 Jahren fast ganz aus der Diskussion verschwunden und mit Recht. Denn in ihrer allmählich fixierten Form waren sie nicht mehr geeignet, anregend auf die Forschung zu wirken.

Heute kommen nur zwei Immunitätstheorien in Frage: die Ehrlichsche Theorie und die Phagocytenlehre Metschnikoffs. Beide zählen begeisterte Anhänger und erbitterte Gegner, beide haben sicherlich bei Freund und Gegner tiefgehenden Einfluss ausgeübt, beide sind zur Zeit wenigstens noch völlig unentbehrlich für den Fortschritt der Wissenschaft. Besonders interessant ist, dass sie keine Gegensätze darstellen, vielmehr handelt es sich bei Ehrlich und Metschnikoff um ganz verschiedene Teile oder besser gesagt, um die zwei Seiten des Problems. Ehrlich und Metschnikoff knüpfen an die Cellularpathologie an, aber Ehrlichs Anschauungen könnten allenfalls die Virchowsche Theorie entbehren, während Metschnikoff eng sich an die Bahnen des Begründers der pathologischen Schulmeinung des vergangenen Jahrhunderts anschliesst.

Eine Darstellung der Ehrlichschen Hypothesen über die Immunität im Rahmen dieses Buches kann nur den Zweck haben, den Leser vorzubereiten und zu ermuntern, die Lehre in einer der eigenen Darstellungen des Schöpfers zu lesen. Denn das Studium der originalen Ausführungen muss jeden interessieren, der über Immunität nachdenken will und wird bei genauer Lektüre für immer eine Quelle medizinischer Aufklärung und Anregung werden [1]).

Ehrlich geht von der Annahme aus, dass Stoffe der Aussenwelt, die in die Zellen der tierischen Organe gelangen, in dem Protoplasma

[1]) Die einzelnen Aufsätze findet man zusammengestellt in den Gesammelten Arbeiten. Berlin 1904.

dieser Zellen entweder gelöst oder chemisch gebunden werden. Die Anschauungen der organischen Chemie werden von Ehrlich in der heute allgemein gültigen Fassung angewandt. Sollte die Theorie der Chemie in ein neues Stadium eintreten, so wird es unschwer gelingen, die Lehre Ehrlichs in die neue Sprache zu übersetzen.

Das Protoplasma ist imstande, eine grosse Zahl von Substanzen zu binden, mit ihnen Synthesen einzugehen, weil es selber einen komplizierten chemischen Bau aufweist und mannigfaltige Affinitäten für verschiedene chemische Gruppierungen darbietet.

Diejenigen Atomanordnungen innerhalb der Moleküle des Protoplasmas, welche den Molekülen die Fähigkeit verleihen, fremde Moleküle an sich zu fesseln, mit ihnen Synthesen einzugehen, nennt Ehrlich die Rezeptoren des Protoplasmas. Das ohne Zweifel aus sehr komplizierten Molekülen bestehende Protoplasma verfügt auch über eine ganz enorme Zahl von Atomanordnungen, durch welche es Moleküle binden kann, also über sehr viele Rezeptoren. Nun rechnen auch die Chemiker wie mit einer geläufigen Erscheinung damit, dass in einem Molekül es zu Atomwanderungen und allerlei intramolekularen Umlagerungen kommen kann, wenn das Molekül mit seinen reaktionsfähigen Gruppen andere Körper an sich fesselt. So ist es berechtigt, wenn Ehrlich vermutet, dass es Fälle gibt — wohlgemerkt, Ehrlich nimmt das keineswegs als die Regel an —, in denen die Synthesen, die die Protoplasmamoleküle eingehen, zu Umlagerungen innerhalb der Moleküle führen. Da die Moleküle alle chemisch oder physikalisch zu einem grossen Ganzen geordnet sind, das wir in dem Symbol der Zelle zusammenzufassen pflegen, so kann eine kleine Ursache, wie sie ursprünglich in einer solchen Synthese gegeben ist, zu einer grossen Zellrevolution führen, die verschiedene Konsequenzen haben kann. Geht die Zelle dabei zugrunde, ohne durch Nachkommen ihre Kontinuität im Zellenstaat zu wahren, geht sie zugrunde, so dass nur ihre chemischen Bestandteile den übrigen Zellen als willkommene Nahrung verbleiben, so sprechen wir von dem Tode der Zelle und wir würden das harmlose chemische Molekül, welches das Unglück durch seine Synthese mit einem Molekül des Protoplasmas ursprünglich heraufbeschworen hat, ein höchst gefährliches Zellgift nennen.

Zwischen den beiden Extremen, auf der einen Seite völlige Zertrümmerung der Zelle mit Beseitigung ihrer Substanz und unveränderte Aufnahme der fremden Substanz in den Zellverband und eventueller späterer, gleich harmloser Wiederbeseitigung sind nun allerlei Möglichkeiten gegeben. In der Sprache der Physiologen und Pathologen würde man in allen den Fällen, in denen die Synthese nicht völlig ohne bemerkbare Einwirkung auf die Gesamtheit der Zelle bleibt, davon

sprechen, dass der Vorgang als Zellreiz gewirkt hat. Ein solcher Zellreiz kann ja auf die verschiedenste Weise erkennbar werden. Die Zelle kann dadurch in ihren Lebensprozessen so angeregt werden, dass es zur Teilung kommt, es können schwere Strukturveränderungen das schliessliche Resultat der durch den Zellreiz bedingten Vorgänge sein. Dann sagt man, der Reiz habe die Zelle krank gemacht. Es braucht nur der Stoffwechsel im einzelnen qualitativ oder quantitativ so geändert zu werden, dass die Zelle mehr oder weniger qualitativ abgeänderte Produkte sezerniert. Es ist selbstverständlich, dass es sich bei diesen, durch den Zellreiz ausgelösten Vorgängen um eine lange Reihe chemischer und physikalischer Prozesse handelt, die untereinander kausal verknüpft sind. Ehrlich macht nun die Hypothese, dass nach einigen Fällen von synthetischen Reaktionen zwischen körperfremden Stoffen und den als Rezeptoren bezeichneten Gruppen des Protoplasmas auf eine Weise, die ebenso unbekannt ist, wie alle feineren Vorgänge, die sich chemisch und physikalisch an die Zellreize anschliessen, es zu einer Umwandlung der Moleküle im Protoplasma in dem Sinne kommt, dass nunmehr die Zahl der betreffenden Rezeptoren eine vermehrte ist. Aber Ehrlich verlangt nicht, dass man sich zahlenmäfsig vorstellt, dass die Gruppe, welche in dem betreffenden Falle als Rezeptor funktioniert, also sagen wir mal schematisch eine Carboxylgruppe, an Zahl nun vermehrt ist, dass im Molekül anstatt 5 nun 10 Carboxylgruppen vorhanden sein müssen. Es genügt ihm, dass Änderungen an dieser Gruppe in dem Sinne stattgefunden haben, dass die Avidität der Gruppe zugenommen hat, was chemisch ja schon durch eine Änderung der Lage der Atome im Molekül allein erreicht werden kann. Ehrlich nimmt nun weiter hypothetisch an, dass die Zellrevolution in dem Sinne in bestimmten Fällen weiter verlaufen kann, dass diese Rezeptoren von dem Protoplasma der Zellen ganz losgelöst werden und dann in die Körperflüssigkeiten, in den Blutstrom gelangen.

Über die chemische Konstitution dieser Rezeptoren sagt die Hypothese nichts, einmal weil man darüber garnichts weiss, sodann weil hier eine hypothetische Aussage für die Gesamttheorie nicht nötig ist. So ist es auch für die Lehre Ehrlichs gänzlich gleichgültig, wie die Aufspaltung des Protoplasmas bei dieser Rezeptorenabstossung, die ja das Auftreten der Antikörper im Blutserum in Zusammenhang mit den Zellprozessen bringen soll, erfolgt. Ehrlich sagt nichts darüber aus und wir wissen nichts darüber, ob die Antikörper, die früheren Zellrezeptoren kleinere oder grössere Atomgruppen der Moleküle des Protoplasmas mitnehmen, es ist für das Wesen der Rezeptoren an sich ganz gleichgültig, mit welchen im Sinne der Rezeptionsleistung unwesentlichen Atomgruppierungen das Rezeptoren-Molekül des Blutserums im übrigen beladen ist.

Diese Hypothese von den Schicksalen der im Protoplasma vorgebildeten und der neugebildeten Rezeptoren, wenn eine rezipierbare Substanz in die chemische Konstitution des Zellenprotoplasmas eintritt, ist der Mittelpunkt der Ehrlichschen Theorie. Diese Theorie soll darlegen, dass die biochemischen Reaktionen, bei denen es zur Antikörperbildung kommt, nur eine Unterabteilung einer grösseren Gruppe von Reaktionen des Protoplasmas darstellt, einer Gruppe, die dadurch ausgezeichnet ist, dass das Protoplasma mit Substanzen, die in den Organismus gelangen, Synthesen eingeht.

Eins der Verdienste dieser Lehre ist es, dass sie die merkwürdige Erscheinung, dass der Organismus gegen manche Substanzen in so höchst zweckmässiger Weise Antikörper im Blut erscheinen lässt, wenn auch nicht befriedigend analytisch erklärt, so doch auf Erscheinungen zurückführt, die dem Biologen durchaus geläufig sind. Wir erkennen, dass das Auftreten von geeigneten Antikörpern nur gegen manche Gifte nicht wunderbarer ist, als dass das Protoplasma durch manche Stoffe vergiftet, durch andere nicht angegriffen wird. Wenn man seit jeher es als gegebene Tatsache hinnimmt, dass das Protoplasma mit manchen Stoffen der Aussenwelt reagiert und zwar ganz typisch, mit anderen weniger oder durchaus nicht, so macht uns Ehrlichs genialer Einfall darauf aufmerksam, dass der Schutz der Organe durch Antikörper im Serum bereits dann erreicht wird, wenn die reaktionsfähigen Substanzen, deren Vorkommen sonst auf das Protoplasma begrenzt ist, das Protoplasma verlassen und ins Serum übertreten.

Alle übrigen Hypothesen, die in Ehrlichs Lehre enthalten sind, sind nur Konsequenzen der eben dargestellten Hypothese der Funktion, Neubildung und Sekretion von Rezeptoren. Von diesen Hypothesen wäre zuerst Ehrlichs Vorstellung über die Konstitution der Substanzen zu besprechen, welche fähig sind, mit den Rezeptoren die typischen Rezeptions-Synthesen einzugehen. Wir werden sehen, dass Ehrlich hier sehr vorsichtig ist und eigentlich nur chemische Anschauungen streng auf sein Problem anwendet. Wenn er angenommen hat, dass die Rezeptoren des Protoplasmas chemisch scharf präzisierbare Gruppen darstellen, die mit anderen Gruppen typische Synthesen eingehen, so folgt daraus schon, dass die rezipierbaren Substanzen durch entsprechende zur Reaktion mit ihren Rezeptoren geeignete Gruppen ausgezeichnet sein müssen. Da die Hypothese eine Synthese, eine Bindung an den Rezeptor annimmt, so sagt Ehrlich, die Substanzen, welche im Organismus an einen entsprechenden Rezeptor herantreten, haben eine auf ihn abgestimmte, haptophore Gruppe. Spricht man also einer Substanz eine haptophore Gruppe zu — und zu diesen Stoffen gehören ja z. B. die Toxine — so will man damit sagen, sie kann im Organismus von einem Rezeptor deswegen gebunden werden, weil die chemische Konstitution

einer in der Substanz enthaltenen Gruppe zur Synthese mit dem Rezeptor geeignet ist. Man lässt es aber offen, ob diese Rezeption nun im bestimmten Falle zu einer Zellrevolution in dem Sinne führt, dass es schliesslich zum Erscheinen von Rezeptoren im Serum der Tiere kommt. Über die chemische Konstitution dieser haptophoren Gruppen weiss man nichts und Ehrlich, der niemals rein spekulativ unnütze Hypothesen aufstellt, sagt darüber auch nichts aus.

Wohl aber musste Ehrlich in seiner Theorie Beobachtungen Rechnung tragen, die klar zeigen, dass eine rezipierbare Substanz, eine Substanz mit einer haptophoren Gruppe noch wichtige Eigenschaften haben kann, ausser ihrer Fähigkeit zur Synthese mit den Rezeptoren. Derartige Beobachtungen hat ja Ehrlich selbst am meisten und auch zuerst gemacht. Es sei hier nur an die Toxoide erinnert, die von den Toxinen dadurch unterschieden werden müssen, dass sie viele Eigenschaften der Toxine verloren haben, wohl aber noch mit Receptoren, z. B. mit den Antitoxinen im Blutserum die Synthese eingehen können. Für jeden Chemiker wird es gewiss selbstverständlich sein, dass in dem Toxinmolekül, wenn es ausser der einen Eigenschaft noch viele andere hat, eben noch andere Atomgruppierungen vorhanden sein müssen. Um den einen präzisen Ausdruck zu geben, spricht Ehrlich von einer toxophoren Gruppe neben der haptophoren im Toxinmolekül. Ehrlich nimmt — und das ist die einfachste Auffassung der Verhältnisse — an, dass die Wirkung des Moleküls im Organismus, ganz unabhängig davon, ob es nur aus der haptophoren Gruppe besteht oder ihr sich die kompliziertesten als toxophore Gruppen zu bezeichnenden Atomgruppierungen anschliessen, stets durch die Synthese an den Rezeptor eingeleitet wird. Da der Rezeptor aber auch nur der Teil eines grösseren Moleküls und das Molekül wieder Angehöriger eines Molekularverbandes ist, so ist es natürlich chemisch nicht gleichgültig, ob und welche Nebengruppen sich an die haptophore Gruppe anfügen. Denn es ist ja chemisch selbstverständlich und allbekannt, dass eine esterbildende Gruppe ganz verschieden reagiert, je nachdem was für Gruppen sich im Molekül an Nachbarstellen finden. Fundamentale Unterschiede bedingt es ja oft, ob eine Nebengruppe zu der reagierenden Gruppe sich in der Ortho- oder Metastellung befindet etc. Wer sich diese chemischen Analogien des Ehrlichschen Gedankenganges mal klar gemacht hat, der muss zugeben, dass er aus seiner Auffassung a priori eine Vielheit der Toxoide hätte erwarten können, wenn ihn nicht umgekehrt die Fülle der Beobachtungen ganz induktiv zu einer derartigen Vorstellung gedrängt hätte.

Der dritte und letzte prinzipielle Punkt der Ehrlichschen Immunitätstheorie ist auch schon in der Rezeptorenhypothese mitenthalten.

Als dritten Punkt kann man wegen ihrer praktischen Bedeutung die Annahme besonders formulieren, dass zwischen den Toxinen und Antitoxinen und allen entsprechenden Stoffen eine Synthese stattfindet. Das ist ja durch zahllose Beobachtungen sichergestellt, ist aber keine neue Hypothese, vielmehr im Kern der Rezeptorenhypothese enthalten. Denn nach der Rezeptorenhypothese ist die Rezeption auf der einen Seite eine Synthese, auf der anderen Seite sind die Antikörper nichts anderes als die ins Blut übergetretenen Rezeptoren, die aus dem Protoplasmagefüge der Organe losgelöst sind.

Wir haben erkannt, dass als Mittelpunkt der Ehrlichschen Immunitätstheorie die Rezeptorenhypothese zu betrachten ist. Sie besagt also folgendes: Die zur Antikörperbildung fähigen Stoffe gehören einer Gruppe von Substanzen an, die im Organismus durch die chemischen Moleküle, die das Protoplasma ausmachen, gebunden werden. Diese Synthese findet statt zwischen einer Atomgruppierung der eingeführten Substanz und einer zur Vereinigung mit ihr geeigneten der Moleküle des Protoplasmas. Als Folge dieser Besetzung freier Affinitäten kommt es zu Gleichgewichtsstörungen innerhalb der Protoplasma-Moleküle; in den Fällen, in denen die Antikörperbildung eintritt, führt das schliesslich dazu, dass die Zahl der entsprechenden freien Affinitäten später im Protoplasma eine sehr grosse ist. Dann treten Moleküle mit Atomgruppierungen, die als Rezeptoren dienen können, ins Blut über.

Wer diese Grundidee Ehrlichs aufgenommen hat, wird zugeben müssen, dass alle speziellen Annahmen, die Ehrlich sonst zur Verkettung der experimentellen Daten benutzt, in unbedingter Konsequenz sich auf diesem Fundamente aufbauen. Ehrlich führt nur im einzelnen seine Hypothese so durch, wie es den allgemeinen Erfahrungen der Chemie entspricht.

Da seine Lehre aber in gleicher Weise eine biologische und eine chemische ist, so dürfte es klärend wirken, seine Gedankengänge nach beiden Richtungen hin einmal getrennt zu verfolgen.

Biologisch bemerkenswert an Ehrlichs Rezeptorentheorie ist namentlich, dass er in genialer Weiterführung der Cellularpathologie zu der Auffassung gelangt, dass die Erkrankungen und Vergiftungen des Protoplasmas zu der Gruppe der normalen Assimilationsvorgänge der Zellen gehören. Sodann überbrückt Ehrlich ganz im Sinne der Lehren von Virchow die Kluft zwischen den normalen Abwehreinrichtungen des Organismus und dem durch das Auftreten der Antikörper gekennzeichneten Kriegszustand. Seine Theorie lehrt, dass die Antikörper als normale Werkzeuge des Körpers aufzufassen sind; sie lässt es uns nicht mehr wunderbar erscheinen, dass auch in gesunden Tagen beim Ablauf

der physiologischen Lebensvorgänge eine Regulation durch solche Antikörper zu beobachten ist.

Als kritischer Biologe, der wohl weiss, wo heute die biologische Analyse ihre Grenzen findet, lässt sich Ehrlich auch nicht darauf ein, Punkte zu analysieren, die nach ihrer Art überall in der Lehre vom Leben dem analytischen Eindringen vorläufig widerstanden haben. Deshalb ist er der Verlockung nicht unterlegen, sich darüber zu äussern, warum nach der Assimilation der Toxine eine Neubildung der Rezeptoren stattfindet. Daher steht auch die chemisehe Lehre Ehrlichs nicht im Gegensatz zu den Anschauungen von Driesch. Driesch[1]) vermutet, dass die spezifische Antikörperbildung ein Indicium für vitalistisches Geschehen im Organismus ist. Ob auf diesem Wege neue Erkenntnis gewonnen werden kann, vermag man noch nicht zu beurteilen. Entscheidend wird sein, ob es gelingt, von diesen Betrachtungen aus experimentell prüfbare Fragestellungen zu gewinnen.

Den Übergang zwischen dem biologischen Anteil der Theorie und ihrer biochemischen Quote erkennen wir in seiner scharfen Betonung der a priori zu erwartenden, hohen Komplikation der Phänomene, die ihren populärsten Ausdruck in der Lehre von der Vielheit aller beteiligten Substanzen gefunden hat. Das vielfache Befremden, das diese Lehre gefunden hat, ist eigentlich sehr merkwürdig. Wer sich von der biologischen Seite aus die wunderbare, feine Abstimmung der Funktionen des Protoplasmas vergegenwärtigt, wer daran denkt, wie prompt und spezifisch die Verbindungen zwischen den Organen hergestellt werden, der sollte doch a priori erwarten, dass nur ein Uhrwerk feinster und sinnreichster Arbeit alles das leisten kann. Und jedes anatomische und physiologische Studium zeigt doch, dass die Natur zwar immer wieder ihre elementaren Grundprinzipien und Schemata wiederholt, aber immer wieder etwas individuelles durch feinste Detailausarbeitung im Einzelfalle zu leisten imstande ist.

Und nun vom Standpunkt des Chemikers aus. Über die enorme chemische Komplikation des Protoplasmas ist ja ein Zweifel unmöglich. Wir haben ja nicht den geringsten Grund, es mit dem auch schon hinreichend komplizierten Eiweiss zu identifizieren. Und wenn wir als ideales Ziel ansehen, das Eiweissmolekül und die ihm zukommenden Affinitäten wirklich zu kennen, so erscheinen uns die glänzenden Fortschritte der Eiweisschemie in den letzten Jahren nur als die ersten Bemühungen, so hervorragendes auch die besten Chemiker geleistet haben, und wie wichtig ihre Befunde auch sonst sein mögen. Ja noch mehr, ein wichtiger, durch diese Arbeiten erzielter Fortschritt besteht sogar

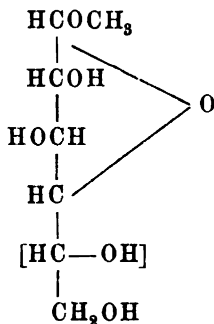
[1]) Driesch, Der Vitalismus als Geschichte und als Lehre, Leipzig 1905.

darin, dass sie uns enorme Komplikationen da als Tatsache gelehrt haben, wo man sie bisher nur vermutet oder indirekt erschlossen hat.

Durchaus notwendig für die Lehre, insoweit sie eine chemische ist, muss man die strenge Berücksichtigung ansehen, die überall der Avidität der Substanzen und den Möglichkeiten, welche diese Avidität sehr beeinflussen können, zuteil wird. Die Aufstellung eines Konstitutionsschemas für ein Hämolysin mit einer Anzahl qualitativ verschiedener Gruppen entspricht durchaus den unentbehrlichen Arbeitsgewohnheiten des organischen Chemikers, der ohne solche Formeln nicht in die Reaktionen eines Stoffes eindringen kann. Ehrlichs Studien über Toxine und ähnliche Stoffe sind eben Studien über die Beziehungen von Konstitution und Wirkung, und auf diesem exakten Grenzgebiete zwischen Biologie und Chemie ist ohne die klaren Formeln der Chemie nicht auszukommen. Sehr nahe Berührungspunkte, die Ehrlich auch stets hervorgehoben, hat sein biochemischer Gedankengang mit den Anschauungen, die E. Fischer über die Biochemie der Fermentwirkungen entwickelt hat. Gemeinsam ist beiden Forschern die echt chemische Betrachtungsweise, dass, wenn im Organismus zwei Dinge miteinander reagieren, Zelle und Gift oder Ferment und zu spaltende Substanz, man die Reaktion von beiden Seiten betrachten kann, nämlich was das Gift mit der Zelle macht und umgekehrt. Das hat zwar Fischer nie so scharf ausgesprochen, wie es Ehrlich uns zur Erkenntnis bringt. Aber es ist doch interessant, wie er in derselben zusammenfassenden Arbeit, in der er die Einwirkung der Fermente auf die sterisch verschiedenen Stoffe behandelt, auch darauf hinweist, dass sterisch verschiedene Stoffe auf unsere Organe, wie z. B. die Sinnesorgane verschieden einwirken.

Auch Fischer nimmt an, dass zwischen den reagierenden Substanzen des Organismus, in seinem Falle den Fermenten, und den Stoffen der Aussenwelt ganz spezifische bestimmte Beziehungen bestehen müssen, von denen er speziell die sterischen betont. Fischer führt aus, dass nur ganz spezielle komplizierte Fermente und nicht allgemeine, einfache Katalysatoren den komplizierten Anforderungen des Organismus genügen; eben alles Ausführungen, die uns hier den Chemiker ebenso als umsichtigen Biologen zeigen, wie in dem anderen Falle den Biologen als völlig orientierten Chemiker. Die Analogien zwischen Fischers und Ehrlichs Gedankengängen gehen aber noch weiter. Fischer nimmt an, dass die Fermente vielleicht in der direkt reagirenden Gruppe nicht verschieden zu sein brauchen, ihre Spezifität durch Nebengruppen im Molekül bedingt sein kann. Dass das gleiche für die durch die Fermente zu beeinflussenden Substanzen gilt, dafür gibt er ein chemisches Beispiel.

Der Körper:



das Methylglukosid wird vom Emulsin gespalten, fehlt die eingeklammerte Gruppe, hat man also das entsprechende Xylosid, so tritt die Spaltung nicht ein.

Hier sieht man also, dass eine Gruppe, die nicht direkt in die Reaktion im engeren Sinne eintritt, wesentlich für das Zustandekommen der Reaktion sein kann, also Anschauungen, die keinen prinzipiellen Unterschied zu der Annahme Ehrlichs über haptophore und toxophore Gruppen aufweisen.

Für die Auffassung der Rezeptoren-Reaktion als chemische Synthese haben gewichtige Bestätigung die Forscher gebracht, die in den letzten Jahren, geschart um Arrhenius grosse Autorität, gegen Ehrlich und seine Lehre zu Felde gezogen sind. Denn mag man nun glauben, dass Toxin und Antitoxin sich wie eine schwache Base und Säure oder anders verhalten, mag man Toxoide annehmen oder nicht, die Vereinigung der beiden nehmen die Forscher immer mehr übereinstimmend an. Diese Tatsache scheint den meisten bald so selbstverständlich, dass sie vergessen, wie lange Ehrlich um die Anerkennung dieser Ansicht gekämpft hat.

Und zum Schluss dieses Kapitels möchten wir einen Punkt erwähnen, der für den Chemiker wohl nur selbstverständliches bringt, der aber von Biologen manchmal verkannt wird. Traube war es vor 50 Jahren absolut klar, dass Liebig einmal mit seiner Ansicht siegen muss, dass die Gärwirkung der Zelle die Wirkung einer isolierbaren Substanz ist, deren Konstitution auch dereinst aufgeklärt sein wird. E. Buchner hat wohl auf diesem Gebiete auch den Blinden die Augen geöffnet, so dass man allgemein einsieht, dass Liebigs Gedankengang der richtige war.

Ebenso wahrscheinlich ist es, dass auch die Rezeptoren Ehrlichs, deren Aufstellung nur eine scharfe chemische Formulierung der biologischen Beobachtungen darstellt, später in ihrer chemischen Konstitution als chemische Individuen werden erkannt und ihre isolierbare Existenz innerhalb der Zellenfunktion wird sichergestellt werden.

XVIII. Metschnikoffs Phagocytenlehre.

Die grosse Bedeutung, welche dem Blut als Schutzeinrichtung für die Organe zukommt, wird allgemein anerkannt. Es ist kein Zweifel darüber möglich, dass im Blut Mikroorganismen vernichtet, Giftstoffe entgiftet werden. Diskutiert wird nur noch, inwieweit diese Reaktionen in der freien Blutflüssigkeit, im Plasma vor sich gehen, inwieweit innerhalb der weissen Blutzellen, der Leukocyten.

Der gewichtige Vertreter der cellulären Auffassung ist Metschnikoff[1]), seine Anhänger finden sich namentlich unter den hervorragenden Immunitätsforschern Frankreichs, deren Arbeitszentrum das Institut Pasteur darstellt. Zellen, welche Substanzen und lebende Mikroorganismen aufnehmen, nennt Metschnikoff im Hinblick auf diese Funktion Phagocyten. Die Leukocyten sind wichtige Repräsentanten der Phagocyten, aber nicht die einzigen phagocytären Zellen.

Um recht klar hervortreten zu lassen, worüber verschiedene Meinungen bestehen, werde ich zunächst hervorheben, in welchen Punkten alle Forscher übereinstimmen. Als Beispiel diene die Reaktion eines immunisierten Tieres auf die Einverleibung von Bakterien. Es besteht darüber Einigkeit, dass im immunisierten Organismus Bakterien zerstört werden. Die Zerstörung wird durch das Zusammenwirken von zwei Substanzen bewirkt, die Ehrlich Amboceptor und Komplement, Metschnikoff Fixateur und Cytase, Bordet substance sensibilatrice und Cytase, andere noch anders benennen.

Ferner sind alle Forscher darüber einig, dass beide Substanzen im Serum, d. h. in der bei der Gerinnung des Blutes sich von den Körperchen abtrennenden Flüssigkeit, vorhanden sind, die man extra corpus erhält.

Endlich wird von niemand bezweifelt, dass Metschnikoffs Fixator eine Substanz ist, die sich auch im strömenden Blut bereits im Plasma, also in der Blutflüssigkeit befindet. Dagegen herrscht Meinungsverschiedenheit über die Lokalisation der Cytase im lebenden Tier. Pfeiffer ist der Ansicht, dass sie eine gelöste Substanz ist, Metschnikoff behauptet, sie sei im lebenden Tier in den Leukocyten lokalisiert, ihr Vorkommen im Serum erkläre sich dadurch, dass bei der Gerinnung des Blutes Leukocyten zu Grunde gehen und die Cytasen aus den Zellen künstlich frei gemacht werden. Seine Ansicht stützt sich experimentell auf folgende Beobachtungen.

[1]) Siehe Metschnikoff's Ansichten in seinem Lehrbuch und in seinem Aufsatz in Kolle-Wassermann's Handbuch.

An Stellen des Organismus, an die, wie die vordere Augenkammer, gelöste Blutsubstanzen gelangen, findet man die Cytasen des normalen Blutserums nicht, während sie dorthin gelangen, wenn sie als Bestandteile fremden Serums, also in gelöstem Zustande in das Blut des Versuchstieres gebracht werden.

Ebenso vermisst Metschnikoff die Cytasen in der Blutflüssigkeit, wenn er aus dem Blut das Plasma darstellt, d. h. die Blutflüssigkeit unter Ausschluss der Gerinnung gewinnt. Allerdings finden sich Cytasen im Plasma von Blut, dessen Gerinnung durch Zusätze von oxalsaurem oder zitronensaurem Natrium verhindert war; aber hier nimmt Metschnikoff an, dass diese mehr oder weniger giftigen Substanzen die Leukocyten geschädigt haben und so gelöste Cytasen in diesem Falle nur als Kunstprodukte anzusehen sind. Die Cytasen fehlen aber im Plasma, das nach der von Freund angegebenen Methode durch Auffangen des Blutes in paraffinisierten Gefässen gewonnen wird, sowie im Plasma, das man erhält, wenn man in einer doppelt unterbundenen Ader durch Zentrifugieren die Zellen und die Blutflüssigkeit scheidet. Diese Angaben haben aber nicht allgemeine Bestätigung gefunden. Um Metschnikoffs Beweisführung vollständig zu gestalten, ist aber ferner notwendig, nachzuweisen, dass die Leukocyten ihrerseits die Cytasenwirkung haben.

Das Fehlen der Cytasen im Plasma könnte ja auch andere Ursachen haben, als den Aufenthalt in den Leukocyten. Die Prüfung dieser Frage knüpft an die Beobachtungen an, die man im Anschluss an Buchners Versuche über die baktericide Wirkung von experimentell hergestellten Leukocytenansammlungen gemacht hat. Spritzt man in die Pleurahöhle eines Kaninchens Aleuronat, also einen pflanzlichen Eiweisskörper, so erhält man eine sterile Ansammlung von Leukocyten. Die leukocytenreiche Flüssigkeit hat deutliche Cytasenwirkung. Pfeiffer und seine Schüler aber vermuteten, das beruhe wieder auf dem Gehalt der Flüssigkeit an gelöster Cytase. Zentrifugierten sie nun eine derartige Flüssigkeit und entfernten durch mehrfaches Waschen mit indifferenter Kochsalzlösung und erneutem Zentrifugieren sorgfältig die letzten Spuren freier Flüssigkeit, so war auch keine Cytase mehr nachzuweisen. Auch durch diese Versuche ist Metschnikoff nicht zu Pfeiffers Meinung bekehrt worden, sondern er nimmt an, dass durch das häufige Waschen der Zellen die Cytase künstlich aus ihnen entfernt worden wäre.

Handelt es sich nun um Gegensätze, die ausgeglichen sein müssen, wenn das Fundament der Immunitätslehre haltbar sein soll? Sicherlich nicht. Denn wäre das der Fall, dann wäre es zum Beispiel nicht möglich, dass Ehrlich seine Lehre, die man beurteilen mag, wie man will, jedenfalls eine in sich geschlossene ist, hätte aufbauen können,

ohne auf diesen Streit überhaupt einzugehen. Ehrlichs Lehre und Studien verfolgen den Zweck, möglichst tief in den Chemismus der im Organismus sich abspielenden Prozesse einzudringen und im besondern soweit als möglich die Immunitätsphänomene auf chemische Probleme zurückzuführen. Metschnikoffs Ideengang ist ein rein morphologischer, er prüft, inwieweit der Organismus seine chemischen Leistungen innerhalb der Zellen, also im Rahmen bestimmter Strukturen, gebannt in eine feste Architektonik ausführt. Diese Fragen müssen natürlich allmählich entschieden werden, aber ihre Erledigung ist nicht etwa insofern dringend, als nur über ihre Beantwortung hinaus der weitere Fortschritt angestrebt werden kann.[1])

Denn ohne darüber etwas hier auszusagen, inwieweit die Prozesse in den Zellen als chemische und physikalische anzusehen sind und ohne abzuleugnen, dass auch mit rein morphologischen Methoden und mit Methoden, ähnlich denen der Entwicklungsmechanik weitere Einsicht über die Immunitätsfragen gewonnen werden kann, bleiben jedenfalls die physikalischen und chemischen Forschungen über Immunität die gleichen, ob die Prozesse in den Zellen oder in den Körpersäften sich abspielen. Auch sei hier daran erinnert, dass in gewisser Weise die Kluft zwischen diesen beiden Gebieten der belebten Welt sich in der Neuzeit immer mehr überbrückt hat, da auf der einen Seite wir immer mehr Zellphaenomene losgelöst von der Zellstruktur in Lösungen studieren können, auf der anderen Seite immer mehr bemerken, eine wie komplizierte Flüssigkeit die Blutflüssigkeit ist, die durch ihren reichen Gehalt an vielen und kompliziert gebauten Colloiden in erheblichen Punkten von den Lösungsmedien abweicht, in denen die täglichen Reaktionen der organischen Chemie im Laboratorium sich abspielen.

Metschnikoff hat sich ein grosses Verdienst um die Entwicklung unserer Anschauungen erworben, als er von Anfang an vor den allzu humoral-pathologischen Vorstellungen warnte, welche nach der Entdeckung der im Blutserum gelösten Antitoxine von hervorragenden Forschern entwickelt wurden. Als sein Verdienst kann es wohl mit in erster Linie angesehen werden, wenn heute kaum jemand einen Gegensatz mehr bemerkt zwischen der Cellularpathologie Virchows und den modernen Vorstellungen über die Reaktionen des Organismus gegen Krankheiten und Schädlichkeiten.

[1]) Man darf aber auch nicht den weit über die Feststellung der Phagocytose hinausgehenden, gewaltigen heuristischen Wert der Ideen Metschnikoffs unterschätzen. Die Entdeckung der Alexine, die wieder zu den Antitoxinen führten, ist auf dem Boden der Kritik der Metschnikoffschen Arbeiten entstanden und dauernd gefördert worden. Auch die wichtigen Arbeiten über cytotrope Substanzen zeigen die Bedeutung der Phagocytenlehre.

Als allgemein anerkannt sehe ich in dieser Hinsicht folgende Thesen an:

1. Bei der Infektion und der Immunisierung beobachtet man stürmische Reaktionen in den Körperzellen, es verändern Zellen ihre Struktur, gehen zu Grunde, es ändern Zellen ihren Platz im Organismus und es werden Zellen unter diesen Einflüssen neu gebildet.
2. Sowohl die im normalen Organismus schon vorhandenen, wie die während der Immunisierung neugebildeten Antikörper sind Produkte des Zellstoffwechsels, sie werden durch Zellen gebildet, ihr Vorkommen in der Blutflüssigkeit ist immer nur das Produkt eines sekundären Prozesses, einer Sekretion die entweder den Sekretionen der Drüsen zu vergleichen ist oder mindestens eines Freiwerdens cellulärer Substanzen beim Zerfall von Zellen.

Ferner muss man es wohl auch mit Metschnikoff als sehr wahrscheinlich bezeichnen, dass die Antikörper, speziell die Hämolysine und Bakteriolysine unter Umständen in der Zelle, ohne deren Integrität zu zerstören, ihre Funktionen ausüben können, während Metschnikoff zugeben muss, dass auch das gleiche sich unter Umständen in der Körperflüssigkeit ereignet. Die Entscheidung, inwieweit faktisch das eine oder das andere überwiegt, ist wohl eine für die heutige Methodik noch kaum lösbare Aufgabe und scheint mir auch nicht allzu dringend zu sein.

Es ist hier auch der Platz daran zu erinnern, dass man durch ein und denselben Eingriff Vermehrung der Leukocyten im strömenden Blut und eine zumeist nicht sehr erhebliche Immunität gegen viele Bakterien erzielen kann. Das gelingt, wenn man Versuchstieren Substanzen wie Albumosen oder Nukleïnsäuren einspritzt, aber auch wenn man Tieren die Milz exstirpiert. Es ist nicht ohne weiteres zu übersehen, inwiefern die Immunität die Folge der Hyperleukocytose ist; es ist auch möglich, dass Leukocytose und Immunität nur parallele Folgeerscheinungen anderer Grundursachen sind.

XIX. Die Immunisierungsmethoden der Praxis und die spezifische Behandlung von Krankheiten.

Jedermann weiss, dass die Kenntnis der Immunitätsvorgänge neben ihrer Bedeutung für das biologische Verständnis physiologischer und pathologischer Phänomene die hervorragendste praktische Wichtigkeit besitzt. Ausrottung von Krankheiten durch Beseitigung der Epidemien und die Heilung der Erkrankten, das sind die grossen Ziele, welche

von den Klinikern und Hygienikern hier eifrig angestrebt werden. Für diese praktischen Zwecke muss jede einzelne Erkrankung des Menschen oder der Nutztiere besonders bearbeitet werden. Hier handelt es sich nicht um die Aufdeckung prinzipieller Zusammenhänge, hier beginnt vielmehr erst eine zeitraubende und kostspielige Detailforschung, nachdem man über die wesentlichen Punkte der anzuwendenden Methoden sich schon klar ist. Sicherheit, Gefahrlosigkeit und Billigkeit des Verfahrens müssen angestrebt werden, Bedingungen, welche oft bei weitem schwerer zu erzielen sind, als sich der Nachweis einer Immunisierungsmöglichkeit führen lässt.

Der Schutz der gesunden Individuen vor der Erkrankung und die Heilung der schon Erkrankten stellen anscheinend zwei ganz verschiedene Aufgaben dar, in praxi aber sind die einzuschlagenden Wege keine durchaus unterschiedliche. Wir wollen hier nicht erörtern, inwieweit die Methoden der Immunisierung und der spezifischen Behandlung Zellimmunität oder Antitoxinproduktion herbeiführen, inwieweit sie zur Phagocytose führen oder eingespritzte Antikörper direkt wirksam sind. Eine wirklich sichere Kenntnis dieser grundlegenden Punkte besitzen wir doch nirgends und die praktische Brauchbarkeit der Methoden kann bisher nur am Erfolg gemessen werden.

Die Methoden der Praxis sind uns ihrem Wesensinhalt nach alle schon von der Darstellung der Laboratoriumsversuche her bekannt.

Man spritzt den zu immunisierenden oder schon kranken Menschen oder Tieren entweder avirulente oder abgetötete Bakterien ein, unter Umständen auch Toxine und andere von Bakterien stammende Stoffe. Ferner das Blutserum von immunisierten Tieren, in dem man entweder Antikörper nachgewiesen hat oder in dem man sie bei anderen Erkrankungen vermutet. Eine gleichzeitige, an verschiedenen Körperstellen vorgenommene Einverleibung von abgetöteten Bakterien und Heilserum, wie man das Serum der immunisierten Tiere auch nennt, hat sich in mehreren Fällen bewährt. Das ist die sogenannte Simultanmethode. In anderen Fällen hat man Erfolge gesehen, als man zuerst neutrale Gemische von Toxinen und Heilserum den zu behandelnden Tieren einspritzte. So erzielte man eine Art Grund-Immunität und konnte dann ohne Gefahr zur Immunisierung mit Bakterien ohne Antitoxinzusatz übergehen. Solche Gemische machen keine Krankheitserscheinungen. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, dass nicht noch aktiv immunisierende Bakteriensubstanzen darin enthalten sind, vielmehr ist in eigens daraufhin untersuchten Fällen gezeigt worden, dass eine Immunisierung nur gelingt, wenn noch freie Bakterienprodukte vorhanden sind. Aber natürlich lässt sich auch nicht a priori ausschliessen, dass unter Umständen auch ein wirklich ideal neutrales Gemisch immunisiert.

Glücklicherweise ist die Möglichkeit der künstlichen Immunisierung und Heilserumbehandlung nicht auf die Fälle beschränkt, in denen der Erreger der Infektionskrankheit bekannt, in Reinkultur zugänglich ist und man womöglich auch über seine Stoffwechselprodukte verfügen kann.

Man benutzt dann Blut oder Organbestandteile von infizierten Menschen oder Tieren, die infektiös sind und in denen man daher die Anwesenheit des Erregers erschliessen kann. Eine Abschwächung ist hier ebenso gut möglich, wie bei Reinkulturen. Auf diesem Wege hat man bei der Lyssa, der Maul- und Klauenseuche u. s. w. gute Erfolge erzielt. Einen ganz eigenartigen Sachverhalt deckte R. Koch auf, indem er fand, dass man Tiere durch die Galle infizierter Individuen gegen die Rinderpest immunisieren kann. Nach seinen Ermittelungen enthält die Galle der kranken Tiere das vollgiftige Virus, daneben aber eine merkwürdige Substanz, welche bei gleichzeitiger Einführung mit dem Virus eine aktive Immunisierung ermöglicht.

Andere Schwierigkeiten entstehen, wenn man zwar annimmt, dass eine Gruppe von Krankheitsfällen durch einen Mikroorganismus hervorgerufen wird, man aber nicht sicher ist, ob nicht im einzelnen spezifische Unterschiede bestehen. So wird vielfach die Meinung vertreten, dass Formen von Sepsis, Wochenbetterkrankungen, Erysipel, vielleicht auch Symptome des Scharlach und manche Gelenkerkrankungen durch Streptokokken erzeugt werden; man ist aber nicht klar darüber, ob und wie weit es sich um dieselbe Streptokokkenart handelt. Deshalb hat wohl zuerst Aronsohn ein sogenanntes polyvalentes Streptokokken-Antiserum hergestellt, indem er seine Versuchstiere gegen Stämme verschiedenster Herkunft immunisierte. Entsprechend ist man bei der Bekämpfung von Tierseuchen vorgegangen. Auch bei der Herstellung von Heilserum gegen Schlangenbisse hat man ähnliches angestrebt, da leider auch die Immunsera mehr oder weniger spezifisch sind, wenn man die Tiere nur gegen ein bestimmtes Schlangengift immunisiert hatte.

Wie schon das Beispiel des Schlangengiftes lehrt, ist eine praktisch in Frage kommende Immunisierung und Heilserumdarstellung nicht auf pflanzliche Mikroorganismen beschränkt. Gerade gegen Protozoen-Erkrankungen kämpft man jetzt energisch an. Auch hier scheint man nicht auf die Prophylaxe durch Beseitigung der Zwischenwirte oder auf Bekämpfung mit Mitteln wie das Chinin, das Arsen, das Trypanrot und Methylenblau allein angewiesen sein. Wohl können solche Substanzen bei richtiger Anwendung Krankheiten, wie Malaria und die durch Trypanosomen hervorgerufene Schlafkrankheit der Neger heilen, ja unter Umständen bei prophylaktischer Anwendung ihre Entstehung verhüten. Aber auch hier scheint es sich nicht einfach darum zu handeln,

dass die Stoffe die Erreger abtöten, vielmehr dürften sie eine spezifische Immunisierung in bestimmten Fällen anregen. Dass gegen diese Krankheiten Immunität erworben werden kann, ist überhaupt ausser Zweifel. So zeigte Koch, dass es Inseln gibt, auf denen alle Menschen die Malaria als Kinderkrankheit durchmachen, dann aber gegen Malaria immun sind.

Durchaus als berechtigt und aussichtsvoll müssen auch die seit mehreren Jahren begonnenen Bestrebungen gelten, gegen Neoplasmen Immunität herzustellen. Die Frage der Immunisierung hat eben nichts damit zu tun, ob und durch was für Parasiten ein Neoplasma entsteht. Da wir wissen, dass ein Neoplasma sich von einer zunächst ergriffenen Stelle des Organismus aus auf die verschiedensten Organe ausbreiten kann, da eine Uebertragung von Tier zu Tier sicher möglich ist — wobei es für die Immunisierung ganz gleichgültig ist, ob im pathologisch-anatomischen Sinne eine Transplantation oder etwas anderes vorliegt — so musste es denkbar erscheinen, durch Immunisierung dem Vordringen der Geschwulstzellen Halt zu gebieten. Es scheint, als ob diese Immunisierung zuerst Jensen gelungen ist. Jensen behandelte Mäuse mit zertrümmerten Geschwulstzellen und sah, dass dann ihre Empfänglichkeit für die Geschwulstzellen erlosch. Ob die Immunisierung und Herstellung von Schutzstoffen gegen Pollengifte, das Pollantin, mit dem Dunbar und Weichardt das Heufieber bekämpfen, sich eine Stelle in der spezifischen Immunitätstherapie erwerben wird, muss man noch abwarten.

Auf Bestrebungen Eklampsie, den Morbus Basedowii, ja sogar die physiologische Ermüdung spezifisch zu behandeln, kann vorläufig nur hingewiesen werden, um zu zeigen, was die rastlose Forschung alles anstrebt. Mag auch manches oder auch vieles, was die Forscher mühsam untersucht haben, der berechtigten Vergessenheit zum Opfer fallen, sicher ist wohl, dass noch zahllose, ungehobene Schätze unserer Therapie in Zukunft werden beschert werden.

Wir fügen nun gleichsam als Beispiele einige Stichproben an, welche zeigen sollen, wie in den betreffenden Fällen heute der Stand der praktischen Immunitätslehre ist.

Sie sollen nur einen Überblick über die wesentlichen Gesichtspunkte ermöglichen, das Material über sämtliche Immunitätsbestrebungen findet sich vortrefflich zusammengestellt im Handbuch von Kolle und Wassermann, das auch mehrfach für unsere Darstellung dieser Fragen benutzt wurde. Eine erschöpfende Wiedergabe des Materials würde allein einen dicken Band erfordern, liegt auch nicht im Plane dieses Buches.

XX. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Tuberkulose.

Lösliche, während des Lebens abgesonderte Toxine stehen beim Tuberkel-Bacillus für Immunisierungszwecke nicht oder mindestens nicht in brauchbarer Menge zur Verfügung. Die Tuberkuline Kochs oder das Tuberkuloplasmin Buchners sind Endotoxine, die sich erst nach dem Tode der Bazillen aus ihnen gewinnen lassen. Koch hoffte, durch Behandlung mit diesen Endotoxinen nicht nur gesunde Menschen zu immunisieren, akut erkrankte gegen ein Weitergreifen der Krankheit zu sichern, sondern sogar Menschen zu heilen, die schon längere Zeit an Tuberkulose erkrankt waren. Die Geschichte der Tuberkulose-Immunisierung ist sehr lehrreich, da sie wegen der mannigfachen Schwierigkeiten des Problems Gelegenheit gibt, auf verschiedene interessante Gesichtspunkte hinzuweisen.

Die ersten Studien Kochs[1]) über das Tuberkulin fallen in die Periode, als man — vor allem in Kochs Laboratorium — versuchte, die Immunisierung gegen Bakterien mit Präparaten durchzuführen, die mit chemischen Methoden aus den Bakterien gewonnen waren. Man knüpfte an die Beobachtungen Pasteurs an, der gezeigt hatte, dass keineswegs immer die Gesamtheit der Stoffe, welche einen Mikroorganismus zusammensetzen, dem Versuchstier einverleibt werden muss, um es zu immunisieren.

Mit der einfachen Methode, abgetötete Bazillen einzuimpfen, kam Koch nicht zum Ziel, anscheinend weil sie schlecht resorbiert wurden. Deshalb schlug er folgendes Verfahren ein: Tuberkelbazillenkulturen, die auf Glyzerin-Peptonbouillon gezüchtet waren, wurden mit der Nährflüssigkeit auf dem Wasserbade erwärmt. Die konzentrierte Flüssigkeit, in welche die Inhaltsstoffe der Bazillen zum Teil in gelöster Form übergegangen sind, wird durch geeignete Filter filtriert, wodurch die Leiber der toten Bazillen entfernt werden.

Diese Extrakte aus Tuberkelbazillen, das alte Tuberkulin, war nun imstande bei Tieren und Menschen Reaktionen auszulösen und eine Immunisierung gegen dieses Toxin war auch insofern gegeben, als bei mehrfacher Einverleibung dieselben Reaktionen nur mit grösseren Dosen erzielt werden konnten. Was aber dem Tuberkulin ein besonderes wissenschaftliches Interesse sichert, sind von Koch ermittelte Phänomene, die eine verschiedene Reaktion normalen und tuberkulös infizierten Gewebes dartun. Koch beobachtete zunächst, dass Individuen,

[1]) Deutsche mediz. Wochenschr. 1890 u. 1891.

die an Tuberkulose erkrankt, ebenso wie Versuchstiere, die mit den Tuberkelbazillen geimpft waren, auf kleinere Dosen des Tuberkulins reagierten als normale Individuen. Eine bequeme Methode, diesen Unterschied zu messen, gab die Bestimmung der Körpertemperatur, die bei den Infizierten weit mehr gesteigert wurde als bei den Normalen. Koch beobachtete aber weiterhin, dass die verschiedene Wirkung des Tuberkulins auf normale und infizierte Individuen mindestens zum Teil dadurch bedingt ist, dass das Gewebe, das durch den Bacillus oder seine Toxine verändert ist, anders auf das Tuberkulin reagiert als das normale.

In seinen Beobachtungen an Lupus-Kranken, also an Individuen, bei denen das tuberkulös affizierte Gewebe der unmittelbaren Beobachtung bei Lebzeiten des Kranken zugänglich ist, konnte Koch direkt die stürmischen Reaktionen verfolgen, welche das tuberkulöse Gewebe unter dem Einfluss des Tuberkulins erleidet. Was Koch in diesen für die Entwicklung der Immunitätslehre grundlegenden Versuchen zum erstenmale und zugleich klar und deutlich erkannte, ist die Tatsache, dass ein Gewebe, welches mit einem Toxin bereits reagiert hat, nicht nur in dem Sinne seine Reaktionsfähigkeit geändert zu haben braucht, dass es immun geworden ist, d. h. dass seine Reaktionsfähigkeit abnimmt, sondern dass ebenso gut seine Fähigkeit, mit dem Toxin zu reagieren, sich auf diesem Wege gesteigert haben kann, also das Gewebe disponierter, überempfindlicher geworden ist.

Diese Beobachtungen Kochs sind allgemein bestätigt worden und ihr Platz in der Theorie der Immunität damit gesichert. Auch über die diagnostische Bedeutung der Tuberkulinprobe, die ja direkt aus den mitgeteilten Befunden sich ergibt, hat die langjährige Erfahrung der Praktiker — und zwar in gleicher Weise der Ärzte und der Tierärzte — günstig entschieden. Zur Diskussion steht höchstens, ob die Methode nicht für praktische Zwecke zu fein ist, indem sie auch dann schon das Vorhandensein von Tuberkulose anzeigt, wenn die Krankheit oder die Infektion so gering ist, dass es wenigstens zur Zeit für den betreffenden Organismus gleichgültig ist.

Ganz anders ist aber die Sachlage, wenn es sich um die Beantwortung der Frage handelt, ob eine Behandlung mit dem alten Tuberkulin einen Tuberkulösen heilen kann. Es ist zu betonen, dass für eine solche Hoffnung Koch in der Tat eine wissenschaftliche Grundlage hatte. Denn die Hoffnung, durch einen Eingriff eine Krankheit zu heilen, ist durchaus berechtigt, wenn das kranke Gewebe durch den Eingriff zu starker Reaktion veranlasst wird und noch mehr, wenn man wie hier direkt eine Rückbildung des lupösen Gewebes beobachten konnte.

Aber die theoretische Feststellung, dass Heileffekte erzielt werden können, ist natürlich durchaus zu trennen von der Beantwortung der

Frage, ob diese Heileffekte sich für die ärztliche Praxis verwerten lassen, d. h. ob eine Methode damit gegeben ist, mit der man Kranke wirklich in ihrem Zustande bessern oder gar ganz gesund machen kann. Diese Frage kann nur am Krankenbett entschieden werden. Das ist bisher noch nicht endgültig geschehen, die Mehrzahl der Beobachter drückt sich sehr vorsichtig aus, wenn auch nicht zu verkennen ist, dass das Mittel in den letzten Jahren eher mehr empfohlen wird, als in den neunziger Jahren, in denen eine starke und wohl verständliche Reaktion gegen die zuerst vielfach sich breitmachende kritiklose therapeutische Begeisterung herrschte.

Bei der Behandlung mit dem alten Tuberkulin handelt es sich also um den Versuch einer aktiven Immunisierung gegen den Tuberkelbazillus und seine Gifte. Da in derselben Zeit die Antitoxine entdeckt waren, so ist es selbstverständlich, dass Koch und andere ihre Aufmerksamkeit auf die etwaige Bildung von Antitoxinen richteten. Es bedarf kaum der Begründung, wie grosse Vorzüge man sich von solchen Tuberkulose-Antitoxinen versprechen konnte. Man durfte erwarten, mindestens die Giftwirkungen des Bazillus im erkrankten Organismus auf ungefährliche Weise durch ein an sich harmloses Antitoxin zu neutralisieren und vielleicht so auch die Gefahren zu vermeiden, welche von einer aktiven Immunisierung nie ganz zu trennen sind. Man wünschte — anders ausgedrückt — die Reaktionen aus den Zellen in die Gewebssäfte zu verlegen. Aber leider hatte man auf diesem Wege bisher keine Erfolge.

Koch hat seit seiner ersten Publikation die Tuberkulinstudien weitergeführt und im Jahre 1897 neue Beobachtungen veröffentlicht. Früher hatte er an Stelle toter Bazillen wegen deren schlechter Resorbierbarkeit Extrakte der Bazillen benutzt. Nunmehr hielt er es für möglich, dass vielleicht die zur Immunisierung wichtigsten Bestandteile der Bazillen nicht in das Extrakt übergehen. Diese Schwierigkeit wurde durch neue technische Verbesserungen gleichzeitig auf verschiedenem Wege von Koch, Buchner und Hahn überwunden. Koch zerrieb in eigens konstruierten Apparaten die Tuberkelbazillen in ein feinstes Pulver und gewann dann durch zentrifugieren Giftlösungen, deren Wirksamkeit viel erheblicher war, als die der alten Tuberkuline. Buchner und Hahn gewannen ihr Tuberkuloplasmin ebenfalls durch Verreiben der Bazillen und nachträglichem Auspressen mit der von E. Buchner zur Isolierung der Zymase angewandten Presse. Mit diesem neuen Tuberkulin konnte Koch nach einem vorläufigen Bericht Versuchstiere gegen eine an sich tödliche Infektion mit Tuberkelbazillen immunisieren. Die Versuche sind nach allem, was darüber bekannt geworden ist, sehr schwierig. Dass aber bei geeignetem Vorgehen mit Hülfe von hochwirksamen Tuberkulin eine Immunisierung

gegen das Tuberkulin, aber auch gegen die Infektion mit hochvirulenten lebenden Bazillen möglich ist, lehren die auf Kochs grundlegenden Arbeiten weiter bauenden, umfangreichen Untersuchungen v. Behrings[1]) und seiner Mitarbeiter.

Wiederum auch hier bei dem neuen Tuberkulin ist von der Immunisierung scharf zu trennen die Frage, inwiefern sich auf die Immunisierungsmethoden Heilmethoden zur Behandlung des an Tuberkulose erkrankten Menschen aufbauen lassen. In dieser Beziehung liegt bisher nichts ermutigendes vor, da selbst diejenigen, die am meisten von Tuberkulinkuren glauben gesehen zu haben, doch nur die Besserung verhältnismäfsig leichter Erkrankungsfälle im Auge haben, ein praktisches Ergebnis, das nicht allzuviel für die klinische Medizin bedeuten würde.[2])

Von Interesse ist nun aber zu wissen, ob sich der Tuberkelbazillus und seine Toxine, gegen die eine Immunisierung durchaus möglich ist, von anderen Erregern und Toxinen, gegen die man immunisieren kann, prinzipiell in dem Punkte der Antikörperbildung unterscheidet. oder ob hier nur graduelle und vielleicht nur durch die Versuchsanordnung bedingte Unterschiede bestehen. Das letztere scheint der Fall zu sein. Eine Antitoxinbildung gegen die Toxine, d. h also das Vorkommen von Antitoxin im Serum immunisierter Tiere ist nachweisbar, wie von Behring gezeigt hat, aber sie ist sehr gering, jedenfalls so gering, dass sie für eine Serumtherapie keine Handhabe bietet. Im Serum hochimmunisierter Rinder konnte von Behring gerade so viel Antitoxin nachweisen, wie nötig war, um Meerschweinchen gegen die einfach-tödliche Tuberkulinwirkung zu immunisieren. Dass aber der Organismus auf die Vergiftung mit Tuberkulosegiften mit der Entsendung von Antikörpern reagiert, die gegen den Bazillus gerichtet sind, das lehren die Entdeckungen von Arloing und Courmont über die Agglutination der Tuberkelbazillen, sowie die zahlreichen Bestätigungen und Weiterführungen dieser Arbeiten, unter denen namentlich die Versuche Kochs und v. Behrings zu nennen sind.

Aus diesen Untersuchungen geht einmal hervor, das das Blutserum von tuberkulösen Menschen und Tieren mehr oder weniger die Tuberkel-

[1]) S. die zahlreichen Mitteilungen in seinen Beitr. z. exper. Therapie.

[2]) v. Behring hat in einem auf dem Pariser Tuberkulose-Kongress gehaltenen Vortrage (abgedruckt im Berliner Tageblatt 7. X. 1905 Abendausgabe) mitgeteilt, dass er ein Schutz- und Heilmittel gefunden habe, das auch für die Behandlung der menschlichen Tuberkulose später nutzbar gemacht werden soll. Das Präparat wird gewonnen, indem Tuberkelbazillen successive mit Wasser, zehnprozentiger Kochsalzlösung und mit Alkohol und Äther behandelt werden. Die zurückbleibende, amorphe Masse, die als Heilmittel benutzt wird, enthält keine lebenden Bazillen mehr, ruft aber noch Tuberkel hervor; diese Tuberkel verkäsen nicht und erweichen niemals und heilen schliesslich aus. — Ausführliche Mitteilungen will v. Behring später machen.

bazillen agglutiniert. Ferner hat aber Robert Koch gefunden, dass bei der Immunisierung mit seinem neuen Tuberkulin, also mit einem Bakterienmaterial, das möglichst vollständig die wirksamen Substanzen der Bakterien enthält, der Agglutiningehalt des Serums zunimmt, entsprechend der Zunahme der Immunität der Versuchstiere gegen die Tuberkulose. [1])

Als Ergebnis können wir den Stand unserer Kenntnisse über die Tuberkulose-Immunität, soweit sie experimentell begründet ist, so zusammenfassen:

Der Tuberkelbazillus bildet Toxine, man kann gegen ihn und zwar auch mit Hilfe der Toxine immunisieren. Infizierte Individuen sind gegen die Toxine des Bazillus überempfindlich. Der Bazillus und seine Toxine kann im immunisierten Organismus die Bildung von Antikörpern, resp. ihren Übertritt ins Serum anregen. Ein Gehalt des Serums an Antikörpern, der zu einer passiven Immunisierung, also zu einer Serumtherapie ausreichend wäre, war bisher nicht zu erzielen[2]).

XXI. Die Behandlung der Lyssa.

Die Immunisierungsversuche gegen die Hundswut (Lyssa) haben insofern neben ihrer grossen wissenschaftlichen und praktischen Bedeutung historisches Interesse, als Pasteur hier zum erstenmale zeigte, wie gewichtig die experimentelle Immunitätslehre für die praktische Medizin ist.

Es erscheint angebracht, die wesentlichsten Tatsachen über Lyssainfektion und Immunität hier ziemlich ausführlich auseinanderzusetzen, da die Feststellungen auf diesem Gebiete von prinzipieller Bedeutung sind[3]).

Nach ihrem ganzen Verhalten ist die Lyssa eine Infektionskrankheit, deren Erreger noch nicht isoliert ist, der aber im Speichel der kranken Tiere ausgeschieden wird und so imstande ist, beim Biss des wutkranken Tieres ein anderes Tier oder einen Menschen zu infizieren.

[1]) Jürgens (Berl. klinische Wochenschr. 1905) bezweifelt auf Grund von Beobachtungen, dass bei der Tuberkulinbehandlung der Zunahme des Agglutiningehaltes eine Steigerung der Immunität parallel geht.

[2]) Koch hat 1901 angegeben, dass der Tuberkelbazillus des Menschen nicht identisch ist mit dem für Rinder pathogenen. Diese Angabe scheint im wesentlichen sich zu bestätigen. Da die Tuberkuline aber gegenseitig immunisieren, so scheint sich aus der Entdeckung Kochs eine Verbesserung der Immunisierungschancen ergeben zu haben.

[3]) Die Feststellungen Pasteurs siehe auch in dem Kapitel „Die Immunisierungsmethoden." Die neuere Literatur findet sich bei Marx, der die Lyssa im Handbuche von Kolle-Wassermann glänzend bearbeitet hat.

Der Erreger scheint zu den Lebewesen zu gehören, die gewisse Filter passieren, er bildet nach den Beobachtungen von Babes Toxine, die in Glyzerin löslich sind, mit denen man Tiere vergiften kann, die aber nicht mehr das vollständige Krankheitsbild der Lyssa hervorrufen. Die Lyssa ist vor allen Dingen eine Erkrankung des Zentralnervensystems: die Zentralorgane scheinen aber nur zu erkranken, wenn das infizierende Agens ihnen entweder direkt beigebracht wird oder sie von anderen Körperstellen aus auf dem Wege der peripheren Nerven erreicht. Diese wichtige Tatsache haben Pasteur, Babes und Vestea und Zagari in musterhaften Versuchen festgestellt; diese Beobachtungen haben neuerdings erhöhtes Interesse gefunden, seitdem H. Meyer und Ransom das gleiche für die Toxine des Tetanusbacillus eindeutig ermittelt haben. Die Beweise für die Wanderung des Lyssavirus hat Marx zusammengestellt; folgendes sei darüber hier angeführt: Man kann Tiere infizieren, wenn man das Virus in einen Nerven bringt, während eine Infektion von einer ganz nervenfreien Stelle aus, z. B. von der Bauchhöhle aus nicht gelingt. Die Erkrankung beginnt im Gebiet des infizierten Nerven, durchtrennt man das Zentralorgan in einer bestimmten Höhe, so bleiben die so isolierten Gebiete frei von der Infektion. Niemals kann man mit dem Blut und der Lymphe wutkranker Tiere andere Tiere infizieren, bei Herbivoren ist sogar die intravenöse Infektion unmöglich.

Bereits 1881, also schon zu Beginn der grossen Immunitätsära, die mit seinem Namen verknüpft ist, zeigte Pasteur, dass man Schafe durch intravenöse Injektion des Speichels wutkranker Tiere immunisieren kann. Dann folgten von 1883 an die epochemachenden Mitteilungen Pasteurs, welche die Aufmerksamkeit der gesamten Kulturwelt auf die experimentelle Arbeit der Laboratorien lenkten.

Um gegen Lyssa zu immunisieren, benutzte Pasteur die Methoden, die er schon vorher für andere Zwecke ausgearbeitet hatte und wir schon an anderer Stelle des Buches geschildert haben; er steigerte und schwächte die Virulenz des Virus durch geeignete Tierpassagen, verschaffte sich so zur stufenweisen Steigerung der Einspritzungen geeignetes Infektionsmaterial und versuchte dasselbe auf chemischen Wege zu erreichen. Die Methoden Pasteurs und die Modifikationen, die von anderen daran vorgenommen wurden, bauten fast alle sich auf dem Gedankengang auf, die Versuchstiere allmählich mit grösseren Dosen und ebenso schrittweise mit Dosen von grösserer Virulenz zu behandeln. Wir werden später sehen, dass durch die Forschungen von Babes, Marx, Kraus und ihren Mitarbeitern u. a. noch weitere Gesichtspunkte in diese Immunisierungsversuche hineingetragen wurden.

Pasteur stellte zunächst fest, dass Affen sich mit dem Virus, das sich im Gehirn und Rückenmark wutkranker Hunde findet, in-

fizieren lassen. Impfte man nun immer wieder Zentralnervensubstanz infizierter Affen anderen Affen ein, so nahm die Virulenz des Virus immer weiter ab. Wurden die gleichen Versuche bei Kaninchen angestellt, so erhielt Pasteur das umgekehrte Resultat. Allmählich erwies sich von Impfung zu Impfung das Virus, das dem Gehirn der erkrankten Kaninchen anhaftete, immer virulenter, die Inkubationszeit vom Zeitpunkt der Impfung bis zum Eintritt der Erkrankung wurde immer kleiner, bis sich eine Konstanz einstellte, ein Virus erhalten wurde, das bei weiteren Impfungen mit einer Latenzzeit von 6 Tagen die Versuchstiere krank machte. Dieses so erhaltene, gleichmässige Gift, das bei weiteren Versuchen bis heute eine grosse Rolle spielte, nannte Pasteur Virus fixe im Gegensatz zu dem direkt von wutkranken Tieren natürlich gewonnenen Gift, dem Virus der Strasse, welches, wie die meisten Krankheitserreger eine sehr wechselnde Virulenz zeigen kann.

Pasteur hatte nun also zwei Serien von Giften, die Affengifte, die immer ungiftiger waren, je mehr Infektionsgenerationen sie hinter sich hatten und die Kaninchengifte, die vom Strassenvirus bis zum Virus fixe eine steigende Virulenzskala aufweisen. Wurden nun Hunde allmählich mit immer giftigeren Affenpräparaten behandelt, so vertrugen sie auch immer giftigere Kaninchenpräparate und hatte ein Hund die Vorbehandlung mit beiden Serien durchgemacht, so war er gegen die Einverleibung des stärksten Giftes, also des Virus fixe, aber auch gegen das Strassengift durchaus immun.

Eine andere Skala von Giften stellte sich Pasteur durch allmähliche Trocknung des Virus fixe her; mit der Zeit werden die Präparate ungiftiger und die Immunisierung erfolgt so, dass immer kürzer getrocknete Nervensubstanz infizierter Tiere dem zu immunisierenden Tiere eingespritzt wird.

Diese Trocknung fasste man zunächst als eine Verminderung der Virulenz oder Abschwächung der Giftstoffe auf, die durch die Erreger gebildet werden. Später wurde es jedoch durch Högyes wahrscheinlich gemacht, dass bei der Trocknung lediglich ein allmähliches Absterben der Erreger anzunehmen ist, dass also eine Immunisierung mit steigenden Mengen gleichwertigen Materials vorliegt. Doch gibt es auch Methoden, wie z. B. die Einwirkung von Magensaft auf das Virus, durch welche ein ungiftigeres zur Immunisierung geeignetes Material sich herstellen lässt.

Das Virus fixe kann aber auch in grosser Dosis und in unverminderter Giftigkeit zur Immunisierung benutzt werden, wenn man ihm nur keine Gelegenheit gibt, ins Nervensystem zu gelangen. Das hat z. B. Marx dadurch erreicht, dass er das Gift in die Bauchhöhle spritzte.

Endlich aber haben Babes und Lepp bereits 1889 den fundamentalen Nachweis geführt, dass das Serum der immunisierten Tiere imstande ist, unter Umständen schon in kleinen Dosen Immunität zu verleihen, ohne dass überhaupt dem zu immunisierenden Tier Gift zugeführt wurde. Kraus hat dann direkt bewiesen, dass dieses Serum der Immuntiere das Virus abtötet, ihm seine Infektionswirkung nimmt.

Auf Grund dieser Beobachtungen darf man wohl den Anschauungen von Marx folgend sich ungefähr folgendes Bild von dem Wesen der Lyssa-Immunisierung machen: Man kann Tiere mit dem Virus der Lyssa aktiv immunisieren und zwar durch allmähliche Steigerung der Dosis oder durch Steigerung der Virulenz und Giftigkeit der immunisierenden Präparate. Dabei mag vielleicht auch eine verminderte Empfindlichkeit des giftgefährdeten Nervensystems allmählich eintreten oder vielmehr der rezipierenden Gewebe im Zentralorgan. Daneben kommt es aber zu einer Bildung von Antikörpern. Diese Antikörper brauchen keineswegs ausschliesslich oder auch nur in der Hauptsache aus dem Nervensystem zu stammen. Im Gegenteil ganz ähnlich wie es für das Tetanus-Antitoxin schon lange und durch Versuche von H. Meyer und Ransom neuerdings noch mehr wahrscheinlich geworden ist, bilden auch hier in der Hauptsache andere Organe die Antikörper, anscheinend Organe, für die die Gegenwart des Lyssavirus ziemlich harmlos ist. Am deutlichsten ist das bei der Immunisierung mit dem sehr giftigen Virus fixe, welches nur immunisiert und garnicht vergiftet, wenn es nicht in das Nervensystem hineinkommt. Marx nimmt an, dass dieses Virus fixe durch bakterizide Substanzen der normalen Organe abgetötet wird und nun in den Organen eine intensive Antikörperbildung vor sich gehen kann.

Noch vollständigere Aufklärung ist wünschenswert darüber, was nun eigentlich im einzelnen geschieht, wenn das hochvirulente Lyssagift in das Gehirn des immunen Tieres künstlich gebracht wird. Inwieweit ist die Empfindlichkeit der Angriffspunkte herabgesetzt? Wo sind als Vorposten Antikörper eingeschaltet?

Die Beantwortung dieser Fragen wird identisch sein mit der Aufklärung des merkwürdigen und so eminent wichtigen Phänomens, dass man nach dem Vorgange Pasteurs bereits infizierte Individuen — also eben die von wutkranken Tieren verletzten Menschen — noch während der glücklicherweise häufig langen Inkubationszeit immunisieren kann.

Als feststehend aber kann man schon heute ansehen, dass die Immunität gegen Lyssa in den Grundprinzipien eine ähnliche ist, wie die gegen andere Mikroorganismen und ihre Toxine.

Nur kurz brauchen wir die Frage zu streifen, in welcher Weise nun diese Beobachtungen zur Behandlung der Lyssa benutzt werden. Die

aktive Immunisierung mit steigenden Dosen hochgiftiger Präparate oder allmählicher giftigerer Präparate scheint vorläufig nach den übersichtlichen Zusammenstellungen von Marx die Hauptrolle in der Praxis zu spielen. Daneben wird von Babes, dem Entdecker des Lyssa-Heilserums dasselbe neben der aktiven Immunisierung verwertet, aber auch die Immunisierung mit hochgiftigen Präparaten wird von einer Seite (Ferran) auf Grund grosser Zahlenreihen gerühmt.

XXII. Die Schutzimpfung gegen die Pocken.

Die Kenntnis von der Pocken-Immunität ist ganz auf dem Boden der ärztlichen Empirie erwachsen und ist ein gutes Beispiel dafür, wie segensreich ärztliche Beobachtungen in den Händen scharfblickender Praktiker werden können.

Schon in den grossen Pockenepidemien früherer Jahrhunderte fiel es auf, dass die Personen, welche Pocken überstanden hatten, im allgemeinen selten wieder erkrankten. Man hat dann zunächst in England versucht, Menschen dadurch vor der Krankheit zu schützen, dass man ihnen geringe Mengen des Pustelinhaltes Pockenkranker einimpfte. Die Geimpften machen dann zumeist eine leichte Variola durch und waren in der Tat für lange Zeit gegen die Variola immun. Aber es wird uns heute nicht wundern, dass nicht selten bei dieser Methode schwere Pockenerkrankungen die Folge der Impfung waren und Todesfälle vorkamen. Wurde ja auf diese Weise vollvirulentes und vermehrungsfähiges Pockenvirus dem zu Immunisierenden beigebracht.

Edw. Jenner machte dann die entscheidenden Beobachtungen und zog die praktischen Schlüsse, welche bis heute die Pocken-Schutzimpfung zu den wertvollsten Waffen der Menschheit gegen Infektionskrankheiten machen. Bei dem Rindvieh kommt eine Variolois benannte, wie die Pocken mit Pustelbildung einhergehende Krankheit vor, die aber im allgemeinen einen ziemlich harmlosen Verlauf nimmt. Die Krankheit kann auf den Menschen spontan übergehen und wurde daher nicht selten bei den Leuten, welche die Kühe melkten, beobachtet. Bei Pockenepidemien wurden nun die Personen von der Variola verschont, welche die Variolois durchgemacht hatten. Da begann Jenner, planmäfsig zahlreiche Menschen dadurch gegen Variola zu immunisieren, dass er ihnen künstlich Variolois einimpfte. Es ist bekannt, dass diese Methode fast in der ganzen zivilisierten Welt Eingang gefunden hat und der Variola ihre früheren Schrecken geraubt hat.

Allmählich stellte sich heraus, dass der so erzielte Impfschutz zwar nicht ein unbegrenzter ist, aber immerhin über 10 Jahre anhält. Die Immunität dürfte sehr bald nach der Impfung beginnen, wenigstens ist

schon, wie z. B. Tanaka[1]) gefunden hat, wenige Tage nach einer erfolgreichen Impfung eine wiederholte Impfung ohne Reaktion möglich. Der Mechanismus dieser Immunität ist allerdings noch keineswegs aufgeklärt. Die Fragen, die unabhängig von dem noch nicht gelösten Problem des Erregers der Variola der Beantwortung harren, sind folgende: In welcher Beziehung stehen Variola und Variolois? Am wahrscheinlichsten ist es, dass die Variolois ein in der Virulenz abgeschwächtes Variolavirus darstellt, vielleicht Gifte bildet, die sich zu den Variolagiften wie Toxoide zu Toxinen verhalten.

Worin besteht ferner die Immunität? Ist sie eine celluläre oder ist sie auf Antikörperbildung zurückzuführen? Die Frage muss als eine durchaus offene bezeichnet werden, wenn es auch als sicher bezeichnet werden kann, dass die Impfung zur Bildung von Antikörpern Veranlassung gibt. Das Serum der geimpften Menschen soll nämlich in der ersten Zeit nach der Impfung imstande sein, die Lymphe ihrer Impfkraft zu berauben. Für die Bildung von Präzipitinen bei der Pockeninfektion spricht eine Beobachtung von Tanaka[2]), dass das Pleuraexsudat eines früher an Pocken erkrankten Menschen im Gegensatz zu Exsudaten anderer Menschen mit Vaccine, also mit dem Gift der Variolois einen Niederschlag gibt, Freyer[3]) fand, dass das Serum vaccinierter Tiere Vaccine präzipitiert.

XXIII. Die Immunisierung und spezifische Behandlung bei Milzbrand.

Die Immunität gegen den Milzbrandbacillus bietet deswegen besonderes Interesse, weil sich hier die Verhältnisse vorläufig noch keineswegs ohne weiteres in das allgemeine Schema der Immunitätsphänomene einfügen lassen.

Zunächst ist bekannt — und darin verhält der Milzbrandbacillus sich wie viele andere Mikroorganismen —, dass die Disposition für ihn bei verschiedenen Tieren eine durchaus verschiedene ist. Zum Beispiel ist die Taube hochimmun, mäfsig disponiert der Hund, sehr empfindlich das Meerschweinchen.

Es ist bisher nicht gelungen, mit Sicherheit Giftsubstanzen aus den Bazillen darzustellen und mit diesen gegen Gifte oder gegen den lebenden Bacillus zu immunisieren. Da frühzeitig bekannt wurde, dass unter

[1]) Centralbl. f. Bakteriol. 1902 s. auch die wichtigen Arbeiten von Béclère, Chambon und Ménard, sowie von Calmette u. Guérin Annal. de l'Instit. Pasteur 1896 u. 1901.

[2]) Centralbl. f. Bakteriol. 1902.

[3]) Centralbl. f. Bakteriol. 1904.

Umständen das Serum von Säugetieren ein hohes bakterizides Vermögen gegenüber Milzbrandbazillen besitzt, so hoffte man durch die bakteriziden Stoffe die natürliche Immunität erklären zu können. Diese Bemühungen wurden aber zunächst aufgegeben, weil man sofort erkannte, dass keineswegs ein Parallelismus zwischen dem Gehalt des Blutserums an Bakteriolysinen und dem Grade der Immunität bestand. Im Gegenteil, das Serum der immunen Hunde wirkte wenig bakterizid, Meerschweinchenserum stark bakterizid, obwohl die Meerschweinchen sehr empfindlich sind. Gross angelegte Versuchsreihen von Bail und Petterson[1]) scheinen in jüngster Zeit eine Möglichkeit zu zeigen, dieses merkwürdige Verhalten zu erklären. Die Autoren überzeugten sich zunächst, dass die geringe Bakteriolyse im Hundeserum auf Komplementmangel beruht. Bei den Hunden enthalten aber die Organe reichlich Komplement. Gelangen Bazillen in die Blutbahn, so beladen sie sich hier mit den im Serum kreisenden Ambozeptoren und diese wieder werden in den Organen durch die Komplemente aktiviert. Umgekehrt hat bei den empfänglichen Meerschweinchen das Eindringen der Bazillen in die Blutbahn eine Flucht der Komplemente in die Organe zur Folge. Hier werden sie auf nicht spezifische Weise, wie das für Komplemente bekannt ist, fixiert und die Ambozeptoren im Serum sind ohne ihre Komplemente den Bazillen gegenüber ohnmächtig. Die Versuche sind wohl noch nicht als abgeschlossen zu betrachten; sie sind aber besonders lehrreich, weil sie zeigen, mit wie komplizierten Verhältnissen bei den Phänomenen der Immunität zu rechnen ist.

Auch eine künstliche Immunität gegen den Milzbrandbazillus lässt sich herstellen und dieselbe sich auch durch das Serum der immunisierten Tiere auf andere Tiere übertragen. Eine aktive Immunisierung hat schon 1880 Toussaint und dann in vollendeterer Technik Pasteur[2]) erzielt. Die Pasteursche Methode beruht darauf, dass die Tiere mit Bazillen vorbehandelt werden, die durch Züchtung bei erhöhter Temperatur an Virulenz eingebüsst haben. Hat man Versuchstiere durch aktive Immunisierung auf einen hohen Grad der Immunität gebracht, so ist das Serum imstande, die Immunität auf andere Tiere zu übertragen. Was für Substanzen im Serum aber es sind, welche die Immunität übertragen, ist noch völlig ungeklärt. Jedoch will es, wenn wir uns der Beobachtungen Bail und Petterson erinnern, wenig besagen, dass man bisher keine Beziehungen der erworbenen und übertragbaren Immunität zu Bakteriolysinen, Agglutininen und Antikörpern überhaupt ermittelt hat. Der Immunstoff ist nach Sobernheim[3]), der sich grosse Verdienste um die Immunisierung gegen Milzbrand er-

1) Centralbl. f. Bakteriol. 1903.
2) Compt. rend. 1880 u. ff.
3) S. dessen zusammenfassenden Aufsatz in Kolle-Wassermanns Handbuch.

worben, sehr resistent. Praktisch hat bei Versuchen, die Sobernheim an vielen Tausenden von Tieren ausgeführt hat, eine Methode der Immunisierung sich besonders bewährt, die zuerst Kolle und Turner bei der Rinderpest mit Erfolg benutzt hatten, die sogenannte kombinierte oder Simultan-Methode. Sobernheim spritzt den zu immunisierenden Tieren gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen eine aktiv immunisierende Bazillenmenge und ein passiv immunisierendes Serum ein und erzielt so in einer Sitzung eine sicher wirksame und zugleich sehr wenig gefährliche Immunisierung der Versuchstiere.

Auch therapeutisch scheint das Milzbrandserum nicht aussichtslos, jedoch sind die Akten darüber noch nicht geschlossen.

XXIV. Die Immunisierung bei Typhus, Pneumokokkenerkrankungen und Dysenterie.

Es ist schon seit über einem Jahrzehnt bekannt. dass man gegen den Typhusbazillus immunisieren kann, auch bei der Immunisierung entstehende Antikörper wie Lysine und Agglutinine kennt man seit etwa 10 Jahren. Aber erst die letzten Jahre haben Erfahrungen grösseren Stils über die Frage gebracht, ob die Immunisierung bereits mit Aussicht in der Praxis angewandt werden kann. Der Burenkrieg war es, der den Engländern es nahelegte, zu versuchen, auf diesem Wege die furchtbaren Verluste an Typhus etwas herabzumindern. Unter der Leitung von Wrigth[1]) hat man viele Tausende geimpft und das Material gesichtet. Diese Untersuchungen wurden in der jüngsten Zeit von den deutschen Forschern unter der Leitung Kochs wieder aufgenommen. Man sah nur in der planmäſsigen Immunisierung eine Möglichkeit, im afrikanischen Kriege etwas gegen den Typhus auszurichten, da ja die Maſsregeln der Hygiene hier selbstverständlich gänzlich versagten. Nunmehr sind auch bereits mehrere Tausend deutscher Krieger vor ihrer Abreise nach Afrika geimpft worden, so dass bei der ausserordentlich sorgfältigen und kritischen Statistik der deutschen Militär-Sanitätsbehörden sich verhältnismäſsig bald der Nutzen der Impfung wird übersehen lassen[2]). Die Methode ist im Prinzip die denkbar einfachste. Man spritzt abgetötete Bazillenkulturen den zu Immunisierenden ein, wonach diese daheim im Lazareth nicht allzu stürmische lokale und wenn möglich meistens kaum allgemeine Krankheitserscheinungen durchmachen.

---

1) Med. Rec. 1904.

2) Klinisches Jahrbuch 1905 und die Aufsätze von Kolle, Bassenge und Meyer in der Deutschen mediz. Wochenschr. 1905.

Über die richtige Auswahl der Kulturen inbezug auf Virulenz. Bindungsvermögen der Bazillen für Agglutinine und Lysine etc. besteht noch einige Diskussion, doch wird hier die Erfahrung bald die Entscheidung bringen.

Schwierig ist auch. sich darüber Klarheit zu verschaffen, inwieweit das Auftreten von Schutzstoffen im Serum der Immunisierten einen Mafsstab für den Grad der erreichten Immunität darstellt. Sicher ist wohl nach der klinischen Erfahrung wie nach den bisherigen Impfergebnissen, dass die Immunität länger anhält als die uns bekannten Antikörper im Serum nachweisbar sind, ebenso wie Recidive nicht ausgeschlossen sind, wenn die Schutzstoffe vorhanden sind. Dennoch ist es möglich, dass durch geeignete Erfahrungen sich ein Mafsstab so herausbildet, dass ein bestimmter Gehalt an Antikörpern nach der Impfung eine Gewähr für die Höhe und den Verlauf der Immunität abgibt. Besteht schon kein wirklicher Parallelismus zwischen dem Gehalt des Serums an Lysinen und der Immunität, so scheint das noch weniger bei den Agglutininen der Fall zu sein. Dafür haben diese Antikörper aber bekanntlich eine gewisse Stellung in der Diagnostik des Typhus erlangt in der Form der so populären Widalschen Reaktion. In neuerer Zeit hat man immer mehr die Agglutinationsprobe auch herangezogen, um den Typhusbazillus zu identifizieren; die Serumprobe hat auch bei der Differenzierung des Typhus- und des Paratyphusbazillus Dienste geleistet.

Auch für die Behandlung Typhuskranker hat man natürlich vielfach das Serum immunisierter Tiere benutzt, bisher jedenfalls ohne sichere Erfolge. Ebensowenig lässt sich günstiges bereits über die Wirkung der Pneumokokkensera berichten. Römer behandelt neuerdings die Patienten, die an dem durch Pneumokokken hervorgerufenen Ulcus serpens corneae erkrankt sind, mit aktiver Immunisierung; es wird von Interesse sein, zu erfahren, was für Resultate hier zutage treten werden.[1])

Endlich sei in diesem Abschnitt der bazillären Dysenterie gedacht, die für die Immunitätslehre in gleicher Weise theoretisches wie praktisches Interesse bietet. Sehr lehrreich ist die Art, wie es dem Japaner Shiga gelang, den Erreger der Ruhr aufzufinden. Shiga[2]) prüfte, ob sich im Darminhalt der Ruhrkranken ein Bazillus findet, der in besonders intensiver Weise durch das Blutserum der Patienten agglutiniert wird. So führten hier zur Entdeckung des Erregers die Antikörper des Serums. Ganz wie beim Typhus ist eine aktive Immunisierung

---

1) Verhandl. d. ophthalm. Gesellsch. 1903.

2) Literatur s. Zentralbl. f. Bakteriol. 1898 und Deutsche mediz. Wochenschrift 1903.

möglich. Nach Shigas zahlreichen Beobachtungen hat auch das Immunserum unverkennbar und statistisch zur Geltung kommende Heilwirkung. Bemerkenswert ist, dass Shiga diese Wirkung nur fand, wenn keine zu grosse Serummenge angewandt wurde Später, nachdem er diese Beobachtung längst publiziert hatte, fand er in gemeinschaftlicher Arbeit mit Neisser, dass das Immunserum Ambozeptoren des Dysenteriebazillen-Lysins enthält, zu dem das menschliche Serum über ein passendes Komplement verfügt; es ist demnach denkbar, dass die Unwirksamkeit zu hoher Serumdosen auf Komplementablenkung beruht.

XXV. Das Diphtherie-Heilserum und die Prüfungsmethoden für die Heilsera.

Wenn heutzutage ein Arzt bei einem Patienten Diphtherie mit Sicherheit oder auch nur mit grosser Wahrscheinlichkeit diagnostiziert hat, so macht er ihm eine subkutane Einspritzung von Diphtherie-Heilserum, das in jeder Apotheke vorrätig gehalten wird. Zahlreiche erfahrene Ärzte haben sich günstig über den Erfolg dieser Behandlung ausgesprochen, sie versichern, dass die so behandelten Patienten sicherer und schneller geheilt werden, dass auch die lokale Halserkrankung schneller zur Heilung kommt. Auch die Medizinalstatistiker haben sich günstig über den Erfolg des Behringschen Diphtheriemittels ausgesprochen; aber erst nach Jahrzehnten wird endgültig entschieden sein, ob die Bedenken mancher Zweifler gegenüber dem vorliegenden Zahlenmaterial Berechtigung haben.

Wir wollen nun kurz darlegen, wie das Serum der Praxis beschaffen ist und was wir über seine Wirksamkeit vom Laboratorium her wissen.

Das Heilserum ist das Serum von Pferden, die mit allmählich steigenden Dosen von giftigen, bakterienfreien Kulturfiltraten des Diphtheriebazillus längere Zeit vorbehandelt wurden. Es enthält Antitoxin, da es beim Mischen mit Toxinlösungen das Gift entgiftet und Versuchstiere gegen das Toxin zu schützen vermag. Wie Wassermann[1]), Lipstein[2]) und Bandi[3]) gezeigt haben, gelingt es auch, ein gegen den Bazillus gerichtetes, bakterizides Serum herzustellen, das aber in der Praxis bisher noch keine Verwendung gefunden hat.

Beim Diphtherieserum wollen wir uns nun klar zu machen versuchen, inwieweit es möglich ist, aus den experimentellen Tatsachen

1) Deutsche mediz. Wochenschr. 1902.
2) Deutsche mediz. Wochenschr. 1902.
3) Zentralbl. f. Bakteriol. 1903.

die Heilwirkung, welche der Kliniker aus dem Vergleich mit dem Verlauf anders behandelter Fälle erschliesst, befriedigend zu erklären. Nehmen wir einen typischen Fall. Man findet Halsveränderungen, daselbst auch die Bazillen und ausserdem eine Reihe von Organschädigungen. Die klinische Analyse spricht dafür, dass ein grosser Teil dieser Veränderungen durch die Wirkungen des Giftes entsteht. Es ist sehr möglich, dass das Gift auf dem Blutwege zu den Organen gelangt; sicher ist, dass das eingeführte Antitoxin einige Zeit im Blut kreist. Es ist daher gestattet zu vermuten, dass das Antitoxin Gift auf dem Wege zu den Organen abfangen und so unschädlich machen kann. Die Erfahrung hat gelehrt, dass das Serum in den ersten Tagen der Erkrankung viel wirksamer ist als später, Doenitz[1]) fand in Tierversuchen, dass je später das Antitoxin dem Toxin in der Einführung folgt, desto mehr nötig ist, um die Wirkung des Giftes zu neutralisieren. Ob überhaupt das Gift, welches schon in den Organen sich befindet — und dahin gelangt es nach den Versuchen von Decroly und Ronse[2]) bei experimenteller Zufuhr sehr schnell aus dem Blut — noch vom Antitoxin beeinflusst werden kann, ist mindestens fraglich. Versuche am isolierten Herzen könnten das vielleicht entscheiden. Bei dieser Versuchsanordnung hat Rolly[3]) bereits gezeigt, dass das Herz eines vergifteten Tieres zugrunde geht, auch wenn es mit normalem Blut gespeist wird, bevor seine Funktion sichtbar geschädigt wird. Es ist noch unentschieden, ob hier irreparable, durch das Gift verursachte histologische Veränderungen die Schuld tragen oder ob das Gift zu fest verankert ist.

Ganz klar muss man sich aber vergegenwärtigen, dass wir noch keine experimentelle Begründung für die klinische Beobachtung haben, dass nach der Seruminjektion der lokale Prozess am Hals stillsteht. Wirkt hier das Serum lokal? Wird es durch das toxinveränderte Gewebe besonders angezogen? Das sind Fragen, welche noch zu lösen sind; Fragen, deren Beantwortung aber entscheidend für das Verständnis der Serumtherapie sein werden.

Die Kinderärzte, denen ja überhaupt die schnelle Klärung der praktischen Serumtherapie zu danken ist, haben das Serum neben der Behandlung der erkrankten Individuen auch mit grossem Erfolge für die Prophylaxe verwertet. Nach ihren Beobachtungen gewährt eine nicht einmal allzu grosse Seruminjektion für etwa drei Wochen einen deutlichen Diphtherieschutz. So ist es möglich, in Krankenhäusern durch Schutzimpfungen Spitalerkrankungen, sogenannte Hausinfektionen,

[1]) Deutsche mediz. Wochenschr. 1897.
[2]) Arch. de pharmakodyn. Bd. VI.
[3]) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 42.

ganz auszuschliessen, wie in Familien die Geschwister des Patienten zu schützen [1]).

Da das Heilserum kein einheitlicher, chemischer Körper ist, sondern eine tierische Flüssigkeit, die leicht Zersetzungen unterliegt und deren Heilwert ganz von der Behandlungsweise abhängt, so hat in einzelnen Ländern der Staat die Bereitung selbst in die Hand genommen, in Deutschland überwacht ein staatliches Institut die Unschädlichkeit und Wirksamkeit des von den Fabriken in den Handel gebrachten Serums. Für alle Vaccins, wie man die Immunisierungspräparate auch nennt, und für alle Heilsera muss eine solche Kontrolle angestrebt werden.

In Deutschland geschieht die Prüfung des Heilserums im Königl. preussischen Institut für experimentelle Therapie, welches der Leitung Paul Ehrlichs anvertraut ist. Ehrlich ist der Begründer der bei uns mafsgebenden Prüfungsmethoden.

Die Prüfung stellt zunächst fest, ob die Präparate steril und ungiftig sind. Die Untersuchung auf Giftwirkungen ist schon darum notwendig, weil zur leichteren Erzielung der Keimfreiheit ein geringer Karbolzusatz angewandt wird.

Der wesentlichste Teil der Prüfung besteht in der Feststellung seiner Wirksamkeit. Das Verfahren ist von Ehrlich nach dem Prinzip der Titrierung von Säuren und Laugen mit Hülfe von Normallösungen ausgebildet worden. Es wird festgestellt, wieviel Toxin beim Mischen mit dem Serum von dem Präparat sicher neutralisiert wird. Da nun aber Toxinlösungen sehr labile Gemische sind, so musste zuerst für eine konstante Normallösung gesorgt werden. Den exakten Studien Ehrlichs gelang es, diese Forderung zu erfüllen, indem er sein Standardtoxin in trockenem Zustande vor Licht und Wärme geschützt aufhebt. Die Serumquantität, welche gerade eine bestimmte Menge dieses »Frankfurter Toxins« neutralisiert, wird als eine Einheit bezeichnet; es handelt sich hier wie bei allen Mafseinheiten natürlich um eine konventionelle Einheit. Zum Titrieren ist nun ausser der Normallösung noch ein Indikator nötig. Als Indikator werden Meerschweinchen von gleichmäfsigem Gewicht benutzt. Es wird ermittelt, wieviel Serum gerade nötig ist, damit die benutzte Toxinmenge so neutralisiert wird, dass die Tiere in den nächsten Tagen nicht erkranken. Da immer ein Multiplum der Dosis letalis benutzt wird, so werden auf diesem Wege sehr genaue Resultate erzielt. Und was das wesentliche ist, man erhält Resultate, die sich zahlenmäfsig ausdrücken und miteinander vergleichen lassen. Da Proben von jeder Untersuchung im Prüfungsinstitut

[1]) Diese Versuche wurden zuerst in Heubners Klinik durchgeführt. Die Ergebnisse vieler Kliniken finden sich in den Berichten des Brüsseler internat. Kongress f. Hygiene 1903. — Den neuesten Bericht s. b. Ibrahim, Deutsche mediz. Wochenschr. 1905.

zurückgehalten werden, so ist es auch möglich, von Zeit zu Zeit festzustellen, ob ein Präparat allmählich unwirksam geworden ist. Ist das der Fall, so wird der Vorrat davon von den Apothekern, die allein den Vertrieb in Händen haben, eingezogen und durch wirksame Präparate ersetzt.

Die deutsche Prüfungsmethode geht von der Voraussetzung aus, dass ein hinreichender Parallelismus besteht zwischen der neutralisierenden Wirkung des Antitoxins im Reagensglas und der Heilwirkung im Tierkörper. Bequem feststellbar ist im Tierversuch nur die prophylaktische Wirkung und für sie besteht ohne Zweifel ein sehr weitgehender Parallelismus mit der Mischung im Reagensglase. Nun hat aber Roux, der Leiter des Institut Pasteur in Paris, beobachtet, dass es Ausnahmen von dieser Regel gibt, was bei der Komplikation der Phänomene nicht verwundern kann. Die französischen Forscher ziehen daher vor, den direkten Tierversuch bei der Prüfung zu benutzen. Diese Methode lässt sich natürlich nicht so exakt durchführen wie die Mischmethode von Ehrlich. Auch muss man sich vergegenwärtigen, dass auch die Methode von Roux keineswegs das Serum unter den gleichen Bedingungen prüft, die in der Therapie für das Heilmittel und seine Wirkung mafsgebend sind.

Zusammenfassung.

Immunität und Disposition sind die Bezeichnungen für die geringe oder hohe Reaktionsfähigkeit eines Organismus mit einer Substanz.

Während des normalen Lebens wird vielfach Immunität und Disposition erworben und eingebüsst; aussergewöhnliche Einflüsse wie Krankheiten haben eine besondere Bedeutung für das Entstehen und Vergehen von Immunität und Disposition.

Künstliche Immunisierungsmethoden bemühen sich, den Effekt der Immunität möglichst ohne Nebenwirkungen zu erreichen.

Man unterscheidet absolute und relative, allgemeine und lokale Immunität.

Eine erworbene Immunität kann entstehen, entweder dadurch, dass der Angriffspunkt für die betreffende Substanz sich verändert hat oder dadurch dass durch andere Einflüsse das Gift von dem Angriffspunkt ferngehalten wird.

I.

Pasteur versuchte, durch ungefährliche Vorbehandlung Tiere gegen tötliche Infektionen zu schützen. Das gelang ihm zuerst (1880) bei der Hühnercholera durch Vorbehandlung der Versuchstiere mit Kulturen, die durch längeres Wachstum auf künstlichem Nährboden abgeschwächt waren. Am sichersten erfolgte die Immunisierung bei allmählicher Steigerung der immunisierenden Dosis.

Milzbrandimmunisierung erzielte Pasteur durch Vorbehandlung mit Kulturen, die durch höhere Temperaturen abgeschwächt waren.

Durch kontinuirliche Tierpassage wurde die Virulenz der Bazillen gesteigert.

Nach Chauveau kann man auch mit sehr kleinen Mengen vollvirulenter Bakterien immunisieren, ausserdem durch stark erhitzte Bakterien, also wahrscheinlich durch chemische Stoffe.

Rotlaufkulturen werden nach Pasteur bei der Passage durch den Körper der Taube für die Taube virulenter, bei der Passage durch den Körper des Kaninchens für diese Tierart. Die hochvirulenten Kaninchenkulturen sind für das Schwein harmlos und immunisieren gegen die für das Schwein gefährlichen Taubenkulturen.

Impfte Pasteur das Lyssavirus von Tier zu Tier direkt in das Zentralnervensystem, so nahm die Inkubationszeit allmählich ab und

wurde schliesslich konstant. Durch Trocknen von virulentem Rückenmark von Lyssatieren erhielt Pasteur immer harmlosere Präparate, die zur allmählichen Immunisierung sich eigneten.

Seit Salmon und Smith (1885) gelang es, Tiere gegen manche Bakterien mit Hülfe ihrer löslichen Stoffwechselprodukte (Toxine) zu immunisieren; Pfeiffer zeigte, dass manchmal wie z. B. bei der Cholera die Immunisierung nur durch sogenannte »Endotoxine« zu erreichen ist, durch Stoffe, welche die Bakterien im Leben nicht ausscheiden.

Die Toxine immunisieren auch gegen die Giftwirkungen der von den Bakterien getrennten Toxine.

Man kann auch gegen Toxine höherer Pflanzen, die Phytotoxine (Ricin etc.) immunisieren (Ehrlich 1891), ebenso gegen tierische Toxine wie Schlangengift.

Eine Immunisierung gegen Toxine ist auch mit Derivaten der Toxine (Toxoiden) möglich, ausserdem ist eine Immunisierung unter Umständen durch pharmakologische Substanzen möglich, welche nicht direkt auf die schädlichen Agentien wirken, sondern den Organismus so verändern, dass er ihnen wiederstehen kann.

Der Grad einer erworbenen Immunität lässt sich zahlenmässig durch Angabe der nunmehr tötlichen Dosis ausdrücken, die Immunität tritt gewöhnlich nach einer mehr oder weniger langen Inkubationszeit auf, sie hat meistens eine begrenzte Dauer.

II.

Bei der Immunisierung mit manchen Toxinen z. B. dem Toxin des Diphtheriebazillus gewinnt das Serum der immunisierten Tiere die Fähigkeit, Toxin zu entgiften und andere Tiere gegen das Toxin zu schützen (Behring). Diese Schutzstoffe im Serum nennt man Antitoxine. Die Antitoxine sind spezifische, ungiftige Substanzen. Sie reagieren mit den Toxinen so, dass immer eine bestimmte Quantität Antitoxin eine begrenzte Toxindosis entgiftet.

Immunität, die durch Immunisierung mit Toxinen erworben wird, nennt man aktive Immunität, solche durch Antitoxineinverleibung passive Immunität. Die passive Immunität tritt sofort nach der Antitoxinzufuhr ein, dauert aber kürzer als die aktive Immunität. Das Blut der passiv immunisierten Tiere enthält Antitoxin, auf dessen Gegenwart auch ein Teil der aktiven Immunität beruhen kann.

Bei der Immunisierung eines Tieres ändert sich auch die Empfindlichkeit der Zellen, die dabei unempfindlich und überempfindlich werden können. Es kann celluläre Immunität zustande kommen.

III.

Toxine nannte man zunächst die unter den Stoffwechselprodukten der Bakterien aufgefundenen Gifte, gegen die man immunisieren konnte und die Antitoxinproduktion anregten. Toxine sind sehr wirksame, in kleinster Menge vorhandene, meistens schwer diffusible Stoffe von unbekannter chemischer Konstitution. Toxine hat man auch bei höheren Pflanzen und in den Sekreten von Tieren gefunden. Es giebt Stoffe, die den Toxinen in allen Punkten nahestehen, aber nicht giftig sind, andere, gegen welche man bisher keine Antikörper aufgefunden hat.

Es giebt Toxine, die von lebenden Zellen nicht spontan abgegeben werden, die sogenannten Endotoxine.

Die chemische Konstitution der Toxine ist unbekannt, weder ihre Eiweissnatur ist sichergestellt, noch hat man bisher ein Recht, sie zu den Fermenten zu zählen. Sie sind durch Membranen schwer diffusibel wie die Colloide, bei der freien Diffusion stehen sie in Bezug auf Geschwindigkeit zwischen den Salzen und den Antitoxinen.

IV.

Die Toxine sind zumeist polytrop. sie verschwinden sehr schnell aus dem Blut und wandern in die Organe. Man kann die Wirkung der Toxine auf einzelne Organe intra vitam studieren, namentlich am Auge. Die Toxine wirken auch auf rote und weisse Blutkörperchen, diese Wirkungen lassen sich im Reagensglas studieren.

Das Tetanustoxin wandert auf dem Nervenwege zum Zentralnervensystem (Meyer und Ransom).

V.

Antikörper werden gebildet gegen Bakterientoxine, Phytotoxine und tierische Toxine. Zu den Antikörpern gehören auch die Lysine, welche Bakterien und tierische Zellen auflösen, die Agglutinine, welche sie verkleben, ferner die Antifermente. Nach der Injektion von verschiedenen Stoffen, wie z. B. Milch treten im Serum Antikörper auf, welche mit der zur Vorbehandlung benutzten Substanz einen Niederschlag geben. (Präzipitine.)

Substanzen, die zur Antikörperbildung Anlass geben, nennt man Antigene.

Lysine sind nicht nur Antikörper, sondern auch Antigene, da man gegen sie Antilysine darstellen kann.

VI.

Für die Wirkung der Antikörper auf die Antigene ist der Tierkörper unnötig, man kann die Reaktion auch im Reagensglas beobachten.

Auch Zellen sind dabei unnötig. Wahrscheinlich gehen Antikörper und Antigen eine Art Bindung ein (Ehrlich).

Eine Toxinlösung kann mit der Zeit ungiftiger werden, ohne deshalb weniger Antitoxin zur Neutralisation zu gebrauchen. Unzureichender Antitoxinzusatz entgiftet nicht eine proportionale Menge des Toxins, ganz kleine Antitoxindosen steigern die Giftwirkung, etwas grössere sind ohne erkennbaren Einfluss, bei noch grösserem Zusatz von Antitoxin wird dann mehr als die proportionale Menge des Toxins entgiftet.

Die Schnelligkeit der Neutralisation hängt von der Konzentration ab.

Man kann Toxinlösungen so verändern, dass sie ihre Giftigkeit bewahren, aber weniger Antitoxin als zuvor zur Entgiftung gebrauchen.

Setzt man zu einer Toxinlösung die an sich zureichende Antitoxinmenge in Fraktionen, so genügt sie nicht mehr zur Entgiftung (Danyszsches Phänomen).

Nach v. Behring wird ein noch giftiges Gemisch von Tetanustoxin und Antitoxin giftiger bei der Verdünnung mit Wasser.

Antitoxine können nach der Entnahme aus dem Tierkörper an Wirksamkeit abnehmen, aber auch zunehmen (Scheller).

Setzt man zu einer Antitoxindosis nur einen Teil der ihr entsprechenden Toxindosis, so wird nicht immer ein proportionaler Anteil des Antitoxins verbraucht. (Pick und Schwoner).

Die Avidität ein und desselben Antitoxins kann verschieden gross sein.

Toxine und Antitoxine gehen praktisch irreversible Reaktionen ein, es lässt sich daher nicht sagen, ob das Massenwirkungsgesetz von Guldberg-Waage auf ihre Verbindung anwendbar ist.

Durch die nicht einmal durchaus sichergestellte Colloidnatur der Substanzen lassen sich ebenfalls nicht alle Phänomene erklären.

Ehrlich nimmt an, dass in einer Toxinlösung eine Reihe von Substanzen vorhanden sind, die alle mit dem Antitoxin reagieren können, weil sie die gleiche »haptophore« Gruppe haben. Stoffe, die sich von dem Toxin in der »toxophoren« Gruppe unterscheiden, nennt Ehrlich »Toxoide« und »Toxone«. Wenn man Toxoide und Toxone annimmt, lassen sich die Beobachtungen einheitlich erklären.[1])

Wahrscheinlich giebt es neben den Antitoxinen auch Substanzen, die zu ihnen sich verhalten wie die Toxoide zu den Toxinen.

VII.

Die chemische Natur der Antikörper ist bisher unbekannt. Antikörper kommen auch im Serum normaler Tiere vor, daneben andere,

---

1) Nach v. Calcar (Berl. klinische Wochenschr. 1905) kann man die Toxone von den Toxinen durch ein geeignetes Dialyseverfahren direkt trennen.

zum Teil chemisch bekannte Stoffe wie das Cholesterin, welche die Toxinwirkungen hemmen.

Toxine können durch Fermente zerstört werden.

Antikörper kommen auch in den Organen vor.

Das Serum immunisierter Tiere unterscheidet sich auch abgesehen von seinem Gehalt an Antikörpern vom Normalserum.

Es lässt sich genau der Zeitpunkt bestimmen, wann nach der Immunisierung die Antikörper im Blut auftreten.

Die Antikörper gehen auch in die Milch der immunisierten Tiere über.

Führt man einem immunisierten Tier Toxin zu, so nimmt nicht bei allen Toxinen dadurch der Gehalt des Serums an Antitoxin ab.

Die Latenzzeit zwischen der Immunisierung und dem Auftreten neuer Antikörper im Serum kann bei wiederholter Immunisierung kürzer werden.

Die Antigene gelangen sofort in die Organe.

Pharmakologische Agentien beeinflussen die Schnelligkeit und die Intensität der Antikörperbildung, die durch die Antigene eingeleitet wird.

Bei der Immunisierung mit Antigenen findet man die Antikörper zuerst in den Organen, dann erst im Blut. Wahrscheinlich entstehen die Antikörper aus Vorstufen in den Organen, aus denen sie durch innere Sekretion ins Blut übertreten.

Bei der Immunisierung kommt es neben der Immunisierung auch sonst zu Veränderungen der Organe, wodurch deren Empfindlichkeit beeinflusst wird.

VIII.

Man unterscheidet Hämolysine, welche Blutkörperchen und Bakteriolysine, welche Bakterien zerstören.

Die Lysine gehören zu den Cytotoxinen. Als Cytotoxine fasst man die Serumsubstanzen zusammen, welche Zellen zerstören.

Cytotoxine haben gleichzeitig die Eigenschaften von Antigenen, Toxinen und Antikörpern.

Es ist schon lange bekannt, dass Bakterien im Körper zu Grunde gehen, seit weniger als zwanzig Jahren weiss man, dass im normalen Blutserum sich Bakterien tötende Stoffe (Alexine) finden.

Durch Immunisierung kann man spezifische baktericide Substanzen des Serums erhalten.

Pfeiffer entdeckte, dass die Bakteriolyse im Organismus durch zwei Faktoren bedingt ist; Metschnikoff und Bordet zeigten, dass der eine, meistens thermolabile der beiden Faktoren, das Komplement Ehrlichs, sich im Normalserum findet, der andere, häufig thermostabile Faktor, Ehrlichs Immunkörper, durch die Immunisierung ins

Serum gelangt. — Als ganz entsprechend wurden von Bordet die Verhältnisse bei der Hämolyse erkannt.

Man teilt die Hämolysine ein in Heterolysine, welche die Blutkörperchen der Tiere anderer Spezies zerstören und Isolysine, die man durch Immunisierung mit dem Blut anderer Individuen derselben Spezies herstellt. Autolysine liessen sich nicht experimentell gewinnen.

Der Immunkörper wird von den Zellen verankert, das Komplement nur nach der Fixierung des Immunkörpers an die Zellen. Die Komplemente treten nicht direkt an die Zellen, sondern an die Immunkörper.

Der Immunkörper kann sich also mit den Zellen und mit dem Komplement verbinden, er hat zwei Affinitäten, er ist ein Amboceptor (Ehrlich).

Ein übersichtliches Beispiel eines Amboceptors ist das Cobragift. welches sich durch die eine Affinität mit den Zellen, durch die andere mit dem Lecithin verbindet, das hier als Komplement funktioniert.

Fügt man zu Zellen — in bestimmten Einzelfällen — mehr Amboceptoren als nötig sind, um mit einer vorher bestimmten Komplementmenge zusammen eine bestimmte Anzahl Zellen zu zerstören, so werden weniger und schliesslich überhaupt keine Zellen zerstört. (Neisser und Wechsbergs Komplementablenkung.) Es wird angenommen, dass hier zu wenig Komplement sich mit solchen Amboceptoren vereinigt, die an die Zellen herantreten.

Man kann Anti-Immunkörper herstellen, die gegen die komplementophile Affinität des Amboceptors gerichtet sind, sowie Antikomplemente.

Antikomplemente erhält man auch, wenn man Serum einspritzt, welches bereits durch Erwärmen seine Komplementfunktion eingebüsst hat. Ehrlich nimmt an, dass die haptophore Gruppe des Komplementes noch erhalten ist, eine Nebengruppe zerstört ist, das Komplement ist in ein Komplementoid umgewandelt.

Die Existenz von Komplementoiden ist auch durch das Phänomen der Komplementoidverstopfung wahrscheinlich gemacht, indem gezeigt wurde, dass Derivate von Komplementen diesen den Zutritt zum Immunkörper versperren können.

Es giebt — auch in ein- und demselben Serum — zahlreiche Komplemente und Amboceptoren, ferner Polyceptoren, d. h. Immunkörper, die qualitativ verschiedene Komplemente binden können.

In manchen Zellen findet sich Lecithin als disponibles Lecithin. Solche Zellen können durch Schlangengifte von Amboceptorencharakter gelöst werden, da das disponible Lecithin als Endokomplement in Funktion tritt. Wahrscheinlich ist disponibles Lecithin anders in der Zelle gebunden wie nicht disponibles.

Aus Schlangengiften und Lecithin lassen sich Lecithide herstellen, welche auch Blutkörperchen ohne disponibles Lecithin zerstören.

Neben den Lysinen für Bakterien, rote und weisse Blutkörperchen giebt es Cytotoxine gegen Spermatozoen, Epithelien, Nierenzellen etc., die mehr oder weniger spezifisch sind. — Man kann auch Anticytotoxine herstellen.

IX.

Filtrate von Bakterienkulturen, Milch, tierischen Sera, Organextrakten etc. liefern bei der Immunisierung Sera, die mit den betreffenden Antigenen Niederschläge geben.

Diese Antikörper nennt man Präzipitine, die reagierende Substanz in der Antigenflüssigkeit präzipitable Substanz.

Da die Präzipitine ziemlich spezifisch sind, kann man sie für praktische Zwecke (Unterscheidung von Menschen- und Tierblut) verwerten.

In die Niederschläge, die bei der Präzipitinreaktion entstehen, gehen sowohl Begleitsubstanzen der Präzipitine wie der Antigene mit hinein, darunter auch zahlreiche Eiweisskörper.

Im Magen-Darmkanal erleiden die präzipitinogenen Substanzen Veränderungen, so dass es im allgemeinen bei der Ernährung nicht zum Übertritt von Präzipitinen ins Blutserum kommt.

X.

Die von Gruber und Durham entdeckten Agglutinine sind Serumsubstanzen, die als Antigene benutzte Zellen (Bakterien und Blutzellen) verkleben, sie kommen vielfach auch im normalen Serum vor, mit den Lysinen sind sie nicht identisch. Die Agglutinine scheinen ähnlich wie die Toxine konstituiert zu sein. Von den Zellen, die sie agglutinieren, werden sie fixiert, zur Wirkung der Agglutinine ist die Gegenwart von Salzen notwendig.

XI.

Die cytotropen Substanzen Neufelds finden sich im Serum von Tieren, die gegen Bakterien oder rote Blutkörperchen immunisiert sind. Sie sind thermostabil und werden von den entsprechenden Bakterien resp. roten Blutzellen fixiert, dagegen nicht von Leukocyten.

Die mit den cytotropen Substanzen beladenen Zellen werden leicht von den Leukocyten aufgenommen.

Die Beziehung der cytotropen Substanzen zu den opsonischen von Wright ist noch nicht geklärt.

XII.

Zymogene oder Profermente müssen aktiviert werden, um Fermentwirkungen zu entfalten. Im Organismus giebt es, wie zuerst Pawlow klar erkannte, spezifische Aktivatoren (Kinasen).

Man kann gegen die Giftwirkungen von Fermentlösungen immunisieren (Hildebrandt).

Fermente bilden bei der Immunisierung Antifermente. Antifermente sind spezifisch gegen das als Antigen benutzte Ferment gerichtet (Morgenroth).

Die chemische Natur der Fermente und Antifermente ist unbekannt, auch im Normalserum giebt es Antifermente.

Im Gegensatz zu dem Verhalten der Antitoxine lässt sich der Antifermentgehalt eines Serums nur bis zu einer ziemlich niedrigen Grenze immunisatorisch steigern.

Ein Überschuss an Aktivator verhindert die Aktivierung der Zymogene.

Nach Beitzke und Neuberg kann Antiemulsinserum synthetisch Glukose und Galaktose in Laktose umwandeln, also die Laktose aus den Spaltungsprodukten aufbauen, in welche Emulsin die Laktose zerlegt.

Es ist nicht nötig anzunehmen, dass die Fermente mit den Substraten, die sie spalten, oxydieren etc. durch eine haptophore Gruppe in Beziehung treten. Jedenfalls braucht dabei nicht die haptophore Gruppe des Fermentmoleküls, welche mit dem Antiferment reagiert, direkt beteiligt zu sein.

XIII.

Bisher ist die chemische Konstitution eines Antigens noch nicht aufgeklärt.

Im Blutserum giebt es ausser den Antikörpern noch andere Substanzen wie z. B. das Cholesterin, welche Toxinwirkungen hemmen können.

Tiere und Menschen können gegen Morfin immun werden, so dass das Alkaloid nicht mehr in der gleichen Dosis die frühere Wirksamkeit entfaltet. Hunde, die längere Zeit mit steigenden Dosen Morfins behandelt werden, erlangen die Fähigkeit, Morfin zu zerstören (Faust).

Gegen die Krampfwirkung des Codeïns ist bei Hunden eine Gewöhnung nicht zu erzielen, auch wird nicht die Fähigkeit erworben, Codeïn zu zerstören.

Die Igelniere ist gegen Cantharidin immun, obwohl das Gift sie passiert, wie Ellinger durch den Nachweis im Harn erkannte.

Von einer irgendwie erheblichen erworbenen Arsen-Immunität kann nach Hausmann bei den Arsenessern nicht gesprochen werden.

XIV.

Jede Spezies besitzt viele Dispositionen und Immunitäten. Das einzelne Individuum der Spezies braucht dabei die Immunität oder Disposition erst während des intra- oder extrauterinen Lebens zu erwerben.

Antitoxine können von der Mutter aufs Kind übergehen und zwar sowohl auf dem Placentarwege als auch durch die Milch. Nur soweit kann von einer Vererbung der experimentell erworbenen Immunität gesprochen werden.

Säuglinge können Antitoxine resorbieren, die Bestandteile der Milch sind, während bei der Fütterung mit Heilserum Antitoxin nicht ins Blut übergeht.

Infektionskrankheiten, die eine Völkerschaft zum erstenmal befallen, fordern sehr viele Opfer, während später eine relative Immunität zu bemerken ist. Es ist möglich, dass die besonders disponierten Stämme aussterben, die immuneren überleben. Also ist es nicht notwendig, eine Vererbung erworbener Eigenschaften anzunehmen.

XV.

Viele Gifte gelangen nicht unverändert durch die Wandungen des Magen-Darmkanals; viele wirken nur, wenn der Organismus eine geeignete Temperatur besitzt.

Während für viele Gifte wie z. B. die Narcotica nach Meyer und Overton die Lipoidlöslichkeit die Vorbedingung für die Wirkung auf die Zellen ist, scheint bei den Antigenen eine festere Form der Fixierung notwendig zu sein.

Antigene, die auf Zellen wirken, werden von den Zellen gebunden. Die Zellen können auch Antigene binden, von denen sie nicht verändert werden. Die Bindung ist eben nur die Vorbedingung für die Wirkung.

Die Reaktion zwischen Antigenen und Zellen kann vielleicht durch katalytische Substanzen (Fermente) begünstigt und gehemmt werden.

Bei der Immunisierung kann die Empfindlichkeit und das Bindungsvermögen der Zellen sich ändern.

XVI.

Jeder Antikörper in den Körperflüssigkeiten und jede Disposition von Körperzellen für ein Antigen kann möglicherweise diagnostische oder prognostische Verwertung finden; es können konstante Verhältnisse nachweisbar sein, auch wenn ein innerer Zusammenhang des Phänomens mit der betreffenden Erkrankung sich nicht ohne weiteres erkennen lässt.

XVII.

Ehrlichs und Metschnikoffs Theorien stehen nicht im Widerspruch miteinander, sie berühren verschiedene Seiten des Problems.

Ehrlich nimmt an, dass das Protoplasma in seinen Rezeptoren Atomgruppierungen besitzt, welche fremde Moleküle an das Protoplasma fesseln können. Die Antigene gehören zu den Substanzen, welche mit den Rezeptoren Synthesen eingehen können.

Die Kuppelung eines Antigens an einen Rezeptor führt nach Ehrlich zu Umlagerungen im Protoplasma, wobei neue Rezeptoren entstehen. Besitzt die Zelle mehr als ein bestimmtes Maſs von neugebildeten Rezeptoren, so stösst sie den Überschuss in bestimmten Fällen ab; die abgestossenen Rezeptoren erscheinen dann im Serum als Antikörper.

In Konsequenz dieser Rezeptorenhypothese nimmt Ehrlich weiter folgendes an: Die Antigene, die an Rezeptoren herantreten können, sind dazu imstande, weil sie »haptophore Gruppen, d. h. irgendwie auf die Rezeptoren abgestimmte Atomgruppierungen haben.

Bei manchen Toxinderivaten, die nicht mehr die eigentliche Giftwirkung ausüben können, fehlen dazu notwendige Nebengruppen »die toxophoren Gruppen«. Diese Derivate, die durch das Vorhandensein der haptophoren Gruppe gekennzeichnet sind, nennt Ehrlich »Toxoide«.

Die haptophoren Gruppen sind stets die Teile der Antigenmoleküle, welche direkt an den Rezeptor herantreten.

Die Reaktionen zwischen Antikörpern und Antigenen sind analog denen der Rezeptoren mit den Antigenen.

Die Antikörper sind normale Körperbestandteile, die im Prinzip unter pathologischen Bedingungen nichts anders als unter normalen leisten. Die Vielheit der Antikörper und Antigene, ihr spezifisches Verhalten sowie die Bedeutung der Avidität in jedem Einzelfalle sind Erscheinungen, die allgemeinen biologischen und chemischen Erfahrungen entsprechen.

Ehrlich studiert die Antikörper vom Standpunkte der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung; ganz so wie Ehrlich berücksichtigt auch Emil Fischer die Bedeutung der Atomgruppierung beim Studium der biologisch wirksamen Moleküle.

XVIII.

Metschnikoff nimmt an, dass die Zerstörung fremder Zellen im Organismus, auch wenn sie im strömenden Blut stattfindet, doch innerhalb von Körperzellen vor sich geht.

Die Körperzellen, welche andere Zellen aufnehmen können, nennt Metschnikoff Phagocyten. Zu den Phagocyten gehören die Leukocyten.

Nach Metschnikoff findet sich Ehrlichs Komplement, das er Cytase nennt, im normalen Blut innerhalb des Körpers nur in den Zellen, während die Immunkörper, Metschnikoffs Fixatoren auch in der Flüssigkeit vorhanden sein können.

Allgemein angenommen wird, dass die Antikörper Produkte des Zellstoffwechsels sind.

XIX.

Die praktische Bedeutung der Immunitätsforschung besteht hauptsächlich in der Verhütung von Krankheiten und der Heilung Erkrankter. Im Einzelfalle einer bestimmten Erkrankung hat die Spezialforschung noch viel zu leisten, wenn die prinzipielle Möglichkeit einer Immunisierung bereits erwiesen ist. Sicherheit und Gefahrlosigkeit muss gewährleistet werden können, die Kosten dürfen nicht die zur Verfügung stehenden Mittel überschreiten.

Oft gelingt die Ausarbeitung eines praktisch brauchbaren Verfahrens, ohne dass man den inneren Zusammenhang übersehen kann. Alle Verfahren beruhen auf der Einverleibung von Bakterienpräparaten oder in der Zuführung von Blutserum oder anderen Flüssigkeiten, die von immunisierten Tieren stammen. In manchen Fällen spritzt man beides gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen oder auch gemischt ein.

Zur Immunisierung ist die Kenntnis der Erreger nicht nötig. Man nimmt eventuell Teile infizierter Tiere, in denen wegen der Infektionsmöglichkeit die Gegenwart von Mikroben anzunehmen ist, zur Immunisierung.

Es ist zu hoffen, dass auch gegen Protozoënerkrankungen, gegen Neoplasmen etc. sich praktische Immunisierungsverfahren und auf ihnen beruhende Heilverfahren werden ausarbeiten lassen.

XX.

Kochs altes Tuberkulin ist als ein Endotoxin der Tuberkelbazillen aufzufassen.

Tuberkulös erkrankte Individuen sind überempfindlich gegen die Gifte des Tuberkelbazillus, das erkrankte Gewebe antwortet auf die Einverleibung des Tuberkulins mit stürmischen Reaktionen.

Man kann gegen das Tuberkulin immunisieren.

Das Tuberkulin hat eine gewisse diagnostische Bedeutung, die therapeutische ist noch fraglich.

Kochs neuere Tuberkulinpräparate unterscheiden sich von dem alten dadurch, dass sie die Endotoxine der Bazillen vollständiger enthalten. Ob es Behring gelungen ist, aus den Kochschen Präparaten Substanzen zu isolieren, welche ohne Gefahr als Heilmittel gegen die tuberkulösen Erkrankungen des Menschen zu benutzen sind, wird die Zukunft entscheiden.

Der Tuberkelbazillus bildet im Organismus Antikörper, eine Immunisierung mit Hülfe der Antikörper ist bisher nicht in praktisch verwertbarer Form gelungen.

XXI.

Der Erreger der Lyssa ist noch nicht isoliert, er muss im Speichel, der infektiös ist, vorhanden sein, er bildet Toxine.

Das infizierende Virus gelangt auf dem Nervenwege zum Zentralnervensystem.

Überträgt man bei Affen die Krankheit von Tier zu Tier, so wird das Virus immer weniger virulent, bei Kaninchen, wenn man entsprechend vorgeht, immer virulenter, wobei die Inkubationszeit abnimmt und schliesslich bei nur noch sechstägiger Dauer konstant wird. Dieses nunmehr konstante Virus heisst »Virus fixe« im Gegensatz zu dem ursprünglichen »Virus der Strasse«.

Man kann Hunde immunisieren, indem man ihnen nacheinander die beiden Serien von Giften beibringt, mit den ungiftigsten beginnend.

Eine Skala von Vaccins gewinnt man auch durch Trocknen des Virus fixe, wobei das Gift allmählich an Giftigkeit abnimmt.

Im Organismus entstehen Antikörper, welche das Virus neutralisieren.

XXII.

Die Kenntnis der Pockenimmunität hat von der ärztlichen Erfahrung ihren Ausgangspunkt genommen. Personen, die Pocken überstanden hatten, erkrankten bei neuen Epidemien nicht, ebensowenig solche, denen man geringe Mengen von Pustelinhalt eines Pockenkranken eingeimpft hatte.

Menschen, die Kuhpocken durchgemacht haben oder denen man sie künstlich einimpft, sind ebenfalls gegen die bei weitem gefährlicheren Pocken immun.

Der Impfschutz ist kein unbegrenzter, er beginnt sehr bald nach der Impfung.

Das Pockenvirus bildet im Organismus Antikörper.

XXIII.

Die Disposition der einzelnen Spezies für den Milzbrandbazillus ist sehr verschieden.

Toxine sind bisher nicht nachgewiesen.

Man kann mit abgeschwächten Bazillen gegen den Milzbrandbazillus immunisieren und mit dem Serum der immunisierten Tiere die Immunität übertragen.

Die Immunisierung gelingt am besten, wenn man gleichzeitig an verschiedenen Körperstellen ein aktiv immunisierendes Bazillenmaterial und ein passiv immunisierendes Serum einspritzt.

XXIV.

Eine aktive Immunisierung gegen den Typhusbazillus ist möglich, in den afrikanischen Kriegen Englands und Deutschlands hat man durch Massenimpfungen die praktische Brauchbarkeit der Methode erprobt.

Zur Zeit ist es noch schwierig, durch Untersuchung des Blutes auf Schutzstoffe Aufschluss darüber zu gewinnen, ob ein Mensch Immunität gegen Typhus erworben hat.

Die Agglutination der Bakterien leistet der Diagnostik auch dadurch Dienste, dass sie es ermöglicht, den Paratyphus vom Typhus zu unterscheiden.

Ulcus corneae serpens behandelt Roemer mit aktiver Pneumokokken-Immunisierung.

Der Erreger der bazillären Dysenterie wurde von Shiga dadurch entdeckt, dass er nach Bakterien im Darminhalt suchte, die durch das Serum Dysenteriekranker agglutiniert werden. Eine aktive Immunisierung ist möglich und auch das Serum hat sich für Heilzwecke bewährt.

XXV.

Die Ärzte und bis zu einem gewissen Grade auch die Statistiker sprechen sich günstig über die Heilwirkung des Diphtherieheilserums aus.

Das Heilserum ist das Serum von Pferden, die gegen Diphtherietoxin aktiv immunisiert worden sind. Bakterizide Diphtheriesera hat man auch hergestellt, sie bisher aber noch nicht für die Praxis verwertet.

Diphtherie-Antitoxin kann das im Blute kreisende Toxin entgiften; inwiefern es auf den Prozess in den Organen günstig wirken kann, ist ein noch ungeklärter Punkt.

Das Serum hat prophylaktische Bedeutung und kann Krankenhaus- und Familienepidemien verhindern.

Das Serum wird entweder in Staats-Instituten hergestellt oder wie in Deutschland staatlich auf Keimfreiheit, Ungiftigkeit und Wirksamkeit geprüft.

Die Prüfung auf Wirksamkeit erfolgt, indem mit konstanten Toxinen geprüft wird, ob das Serum beim Mischen unter stets gleichen Bedingungen mindestens eine bestimmte Giftdosis entgiften kann.

Sachregister.

Aalserum 71, 98.
Abrin 14, 24, 26, 71, 100.
Aktivatoren = Kinasen 86, 87.
Aderlass.
  Einfluss auf die Antikörperbildung 46.
Agglutination 26, 82 ff.
— der Blutkörperchen 50, 84.
Agglutinationsprobe zur Unterscheidung von Typhus- und Paratyphusbazillen 133.
Agglutinine 82 ff.
  Entdeckung des Dysenterie-Erregers durch Serum-Agglutinie 133.
Agglutinoide 84.
Agglutinophore Gruppe 84.
Alexine 52.
Alkohol.
  Einfluss auf die Antikörperbildung 46.
Amboceptoide 61.
Amboceptoren 58,
  s. auch Immunkörper.
Anticytotoxine 72.
Antiemulsin 90.
  Synthese durch Antiemulsin 90.
Antifermente 26, 85 ff.
  Immunisatorische Entstehung 88.
  Antiemulsin 90.
  Antilab 28, 88.
  Antilaktase 89.
  Antioxydasen 90.
  Antipepsin 89.
  Antisteapsin 89.
  Antityrosinase 89.
  Antiurease 89.
Antigene 27.
  Reaktionen mit Antikörpern 27.
Anti-Immunkörper 61.
Anti-Komplemente 62.
— in Ascitesflüssigkeit 68.
Antikörper,
  s. auch Antitoxine.
  Antifermente
  Antikörperbildung als sehr verbreitete Reaktion 25 ff.
  Durchtritt der Antikörper durch die Ciliargefässwände 48.
  „ „ „ „ „ Placenta 100.
  Einfluss des Aderlasses auf die Antikörperbildung 46.
  „ „ Alkohols „ „ „ 46.
  „ „ Pilocarpins „ „ „ 46.
  „ „ Phlorizins „ „ „ 46.
  „ „ Trypanrots „ „ „ 46.

Antikörper.
Entstehung der Antikörper 42.
— — — in Organen 47.
Parallelismus der Antikörperbildung mit der Fibrinogenbildung 49.
Pharmokologische und toxikologische Beeinflussung der Antikörperbildung 46.
Reaktionen der Antikörper mit den Antigenen 27.
Unspezifische Antikörper 42.
Vorstufen der Antikörper 48.
Wirkung der Antikörper im Reagensglas 26.
Zeitliches Auftreten der Antikörper 43 ff.
Antikörper im Harn 48.
— in der Milch 43, 99.
— im Normalserum 42.
— in den Organen 42.
— gegen Bac. pyocyaneus 17.
— „ Dysenterie 134.
— „ Tuberkulose 124.
— „ Vibrio Metschnikoff 17.
Antilab 28, 88.
gegen tierisches Lab 88.
„ pflanzliches Lab 88
Antilaktase 89.
Antilysine 27.
Antimorfinserum 94.
Antioxydasen 90.
Entstehung auf spezifischen Reiz 90.
Antipepsin 89.
Antisolaninserum 94.
Antispermatoxin.
Bildung bei kastrierten Tieren 72.
Antisteapsin 89.
Antitoxine 16 ff., s. auch Antikörper.
Abnahme ihrer Wirkung ausserhalb des Tierkörpers 34.
Avidität der Antitoxine 35, 41.
Irreversibilität der Verbindungen mit den Toxinen 37.
Reaktion mit den Toxinen nach dem Massenwirkungsgesetz 36.
Zunahme der Wirkung ausserhalb des Tierkörpers 34, 35.
Antitoxine gegen Lyssa 17, 128.
Antityrosinase 89.
Antiurease 89.
Arachnolysin 98, s. auch Spinnengift.
Immunität der Blutkörperchen neugeborener Hühner gegen Arachnolysin 98.
Arsen-Immunität 97.
Autolysine 56.
Bakteriolysine 50 ff.
gegen Milzbrand 131.
Botulismusgift 100.
Cantharidin.
Immunität der Igelniere gegen Cantharidin 96.
Cardiotoxine 70.
Chinin bei Malaria 119.
Chlorose.
Typhus-Agglutinine im Blut 46.
Cholera 14.
Cholesterin.
Hemmungswirkung des Cholesterins 42, 103.
gegen Saponin 94, 101, 102.

Cobragift.
Hämolysin und Neurotoxin des Cobragiftes 70.
Lecithide des Cobragiftes 58, 70.
Trennung des Hämolysins vom Neurotoxin 35.
Verhalten der Antikörper gegen das Cobragift 35, 36
Cocain 96.
Codeïn.
Nicht-Gewöhnung an Codeïn 96.
Colloidnatur der Toxine 23, 37, 38.
Cytase 114, s. auch Komplement.
Cytophile Gruppen 61.
Cytotoxine.
Cardiotoxine 72.
Epinephrotoxine 71.
Flimmerepithel-Toxine 71.
Gastrotoxine 72.
Hepatotoxine 71.
Leukocidine 24, 71, 72.
Lymphdrüsentoxine 72.
Nephrotoxine 71.
Neurotoxine 71.
Pankreatoxine 71.
Spermatoxine 71.
Thyreotoxine 71.
Cytotrope Substanzen 85.
Danyszsches Phänomen 34, 40.
Diphtherie.
Abschwächung der Toxine im Brütschrank 32.
Baktericides Diphtherie-Serum 134.
Heilserum 134 ff.
Prophylaktische Anwendung des Heilserums 135.
Prüfung des Diphtherie-Heilserums 32, 134 ff.
Toxine des Diphtheriebazillus 13, 16.
Wirkung des Diphtheriebazillus aufs Herz 135.
Disposition 1.
Unterschiede der Disposition nach den Lebensaltern 98.
Vererbung der Disposition 98 ff.
Verschiedene Disposition gegen Milzbrand bei den einzelnen Spezies 130.
Dysenterie 133.
Aktive Immunisierung gegen Dysenterie 133.
Antikörper gegen Dysenterie 134.
Entdeckung des Erregers durch Serum-Agglutinine 133.
Komplementablenkung bei Dysenterie 134.
Ehrlichs Hypothesen 104 ff.
Empfindlichkeit der Zellen und ihre Schwankungen 49.
Endokomplemente 70.
Endotoxine 14, 21.
Epinephrotoxine 71.
Epitoxonoide 41.
Fermente 85 ff.
Antifermente 26, 85 ff.
Immunisierung gegen Fermente 26, 88.
Kinasen = Aktivatoren 86, 87.
Laktase 90.
Wirkung der Fermente auf Toxine 42.
Zymogene 86.
Fixateur = Immunkörper 114.
Flimmerepihtelserum 71.

Galle.
Immunisierung gegen Rinderpest durch die Galle infizierter Tiere 118.
Gastrotoxine 72.
Hämagglutinine 84.
Hämoglobinurie,
paroxysmale, bedingt durch ein Hämolysin 101.
Hämolysine 50 ff.
Haptophore Gruppe 39, 108.
Hepatotoxine 71.
Heterolysine 55.
Heufieber-Heilserum,
s. auch Pollantin 120.
Hühnercholera 10, 14.
Hyperleukocytose.
Beziehung zur Immunität 117.
Ikterus.
Typhus-Agglutinine im Blut 46.
Immuniesierung,
aktive 18,
passive 18,
mit Blutserum 17,
mit Galle infizierter Tiere gegen Rinderpest 118,
mit neutralen Toxin-Antitoxingemischen 118,
Fibrinogenvermehrung im Knochenmark bei der Immunisierung 43,
Veränderung des Serums bei der Immunisierung 43.
— gegen Dysenterie 133.
— „ Fermente 26, 88.
— „ Lyssa 126 ff.
— „ Milzbrand 131.
— „ Pneumokokken 133.
— „ Protozoën 119.
— „ Typhus 132.
Immunisierungsmethoden 9 ff.
Simultanmethode 118, 132.
Immunität,
absolute — 4,
aktive — 18,
allgemeine — 4,
angeborene — 3,
Arsen — 97,
Definition der — 1,
erworbene — 3, 5,
„ , celluläre — 20,
histogene — 49,
lokale — 4,
Malaria — 120,
Morfin — 95, 96,
Neoplasmen — 120,
passive — 18,
relative — 4.
Ursachen der angeborenen Immunität gegen Milzbrand 131.
Vererbung der Immunität 98 ff.
Zell-Immunität durch Mangel an Endokomplementen (disponibles Lecithin) 103.
Immunkörper 57,
s. auch Amboceptor, Substance sensibilatrice, Fixateur.
cytophile Gruppe des Immunkörpers 61,
komplementophile Gruppe des Immunkörpers 61.

Immunsera,
bakteric ides Verhalten der Immunsera 52, 53.
Inkubationszeit,
Abkürzung der — 12, 13,
— beim Tetanusgift 25.
Isolysine 56.
Katalysatorenwirkung bei der Vereinigung zwischen Toxinen und Antitoxinen 103.
Kinasen = Aktivatoren 86, 87.
Koaguline 75.
Komplemente 57,
s. auch Cytase,
dominantes 69,
haptophore und zymophore Gruppen der Komplemente 62,
Komplementablenkung 59, 134,
Vielheit der Komplemente 65.
Komplementoide 62.
Komplementoidverstopfung 64.
Komplementophile Gruppen 61.
Krötengift.
Wirkung auf Blutkörperchen 24.
Krotin 14, 24, 28, 71.
Kuhpocken 10, 129.
Laktase 90,
Entstehung auf spezifischen Reiz 90.
Laktoserum 75.
Lecithide des Cobragiftes 58, 70.
Lecithin,
disponibles 70,
„ bei Rinderfoeten 98,
als Endokomplement 70,
„ Komplement 58.
Leukocidin 24, 71, 72.
Lipoidtheorie 101.
Litteratur 7, 8.
Lymphdrüsentoxine 72.
Lysine 27, 49 ff.
Lysis 26.
Lyssa 12, 13, 125 ff.
Antitoxine gegen Lyssa 17, 128.
Immunisierung gegen Lyssa 126 ff.
Toxine bei Lyssa 126.
Virus fixe 127.
Virus der Strasse 127.
Wanderung des Virus auf dem Nervenwege 24, 25. 126.
Malaria.
Chininwirkung bei — 119.
Immunität gegen — 120.
Metschnikoffs Phagocytenlehre 114 ff.
Milch.
Antikörper in der Milch 43, 99.
Milzbrand 10, 11, 17, 130 ff.
Bakteriolysine gegen Milzbrand 131.
Disposition, verschiedene bei den einzelnen Spezies gegen Milzbrand 130.
Heilserum gegen Milzbrand 131.
Immunisierung gegen Milzbrand 131.
Ursache der angeborenen Immunität gegen Milzbrand 131.
Morfin-Immunität 95, 96.

Neoplasmen.
Immunität gegen Neoplasmen 120.
Nephrotoxine 71.
Neurotoxine 71.
— des Cobragiftes 70.
Niederschlagsbildung 27.
Nitrile.
Entgiftung durch leicht abspaltbaren Schwefel 94.
Opsonische Substanzen 85.
Pankreatoxine 71.
Pfeifferscbes Phänomen 54.
Pfeiffersche spezifische Immunitätsreaktion 54.
Phagocytenlehre Metschnikoffs 114.
Phlorizin.
Einfluss auf die Antikörperbildung 46.
Phytotoxine 14, 24, 33, 71.
Ricin 14, 24, 71, 100.
Abrin 14, 24, 71, 100.
Krotin 14, 24, 71.
Robin 14.
Pilocarpin.
Einfluss auf die Antikörperbildung 46.
Placenta.
Durchtritt der Antikörper durch die Placenta 100.
Pneumokokken.
Aktive Immunisierung gegen Pneumokokken 133.
Pocken 9, 129, 130.
Pollantin 120,
s. auch Heufieber-Heilserum.
Polyceptoren 69.
Präzipitable Substanz 75.
Präzipitine 73 ff.
— gegen Cephalopodenplasma 75.
— „ Gummi arabicum 94.
— „ Hühnereiweiss 75.
— „ Kulturfiltrate von Bakterien 73.
— „ Milch 73.
— „ Serum 73.
— Spezifität der — 75 ff.
Präzipitoide 77.
Protoxoide 40.
Protozoën.
Immunisierung gegen — 119.
Pyocyaneusbazillus 17.
Rezeptoren 106.
Rezeptorenhypothese 110.
Beziehung zur Cellularpathologie 110.
„ „ Fermenthypothese Fischers 112 ff.
Ricin 14, 24, 26, 28, 71, 100.
Rinderpest.
Immunisierung durch Galle infizierter Tiere 118.
Robin 14.
Rotlauf 12.
Saponin 94, 101, 102.
Schlangengift 14, 26, 28, 29, s. auch Cobragift.
Spezifität der Heilsera 119.
Wirkung auf Blutkörperchen 24.
Schweineseuche 13.

Sepsin 97.
Simultanmethode der Immunisierung 118.
— bei Milzbrand 132.
— „ Rinderpest 132.
Skorpionengift 70.
Spermatoxin 71.
Spinnengift,
s. auch Arachnolysin.
Wirkung auf Blutkörperchen 24.
Staphylolysin 24, 71.
Streptokokken-Antiserum,
polyvalentes 119.
Strychnin.
Immunität der Vögel für Strychnin 96.
Substance sensibilatrice 114,
s. auch Immunkörper.
Tetanolysin 24, 71.
Tetanusbazillen.
Toxine der — 13, 16.
Tetanolysin 24.
Tetanospasmin 24.
Inkubationszeit der Toxinwirkung 25.
Wanderung des Toxins auf dem Nervenwege 24.
Wirkung des Toxins auf Frösche bei erhöhter Temperatur 101.
Thyreotoxine 71.
Tierische Toxine 14, 24,
s. auch Cobragift.
Krötengift 24.
Schlangengift 14, 24, 28.
Spinnengift 24.
Skorpionengift 70.
Toxine 13, 14, 20 ff.,
s. auch Cytotoxine.
Endotoxine 14, 21.
Phytotoxine 14, 24.
Schlangengifte 14, 24.
Tierische Toxine 14, 24.
Abrin 14, 24.
Krotin 14, 24.
Ricin 14, 24.
Robin 14.
Spinnengift (Arachnolysin) 24.
Staphylolysin 24.
Tetanolysin 24.
Toxine des Diphtheriebazillus 13, 16.
— der Lyssa 126.
— der Schweineseuche 13.
— des Tetanusbazillus 13, 16.
Toxoide 34.
Absättigung der Toxine durch Antitoxine 33.
Abschwächung von Toxinen durch Jodtrichlorid 32.
Colloidnatur der Toxine 23.
Einfluss der Konzentration von Toxinlösungen 33.
Fixierung der Toxine durch die Zellen 102.
Freie Diffusion der Toxine 23.
Irreversibilität der Verbindungen mit den Antitoxinen 37.
Polytropie der Toxine 23.
Reaktionen der Toxine mit Antitoxinen nach dem Massenwirkungsgesetz 36.

Toxine.
Wanderung der Toxine auf dem Nervenwege 24.
Wirkung der Fermente auf Toxine 42.
" " Toxine aufs Auge 24.
" " " auf rote und weisse Blutkörperchen 24.
Toxin-Antitoxingemische, neutrale 49.
Toxoide 34, 40.
Toxone 40.
Toxophore Gruppen 39.
Transfusion.
Blutveränderung bei der — 50.
Trypancot 119.
Einfluss auf die Antikörperbildung 46.
Tuberkuline 121 ff.
Überempfindlichkeit Tuberkulöser gegen — 122.
Tuberkulose.
Antikörper bei — 124.
Typhus 9.
Typhusagglutinine bei Chlorose 46.
— bei Ikterus 46.
Überempfindlichkeit 19, 103.
— Tuberkulöser gegen Tuberkuline 122.
Vererbung der Disposition und Immunität 98 ff.
Vibrio Metschnikoff.
Antikörper gegen — 17.
Virulenz der Bakterien.
Abschwächung 10, 11.
Steigerung 11.
Virus der Strasse 127.
Virus fixe 127.
Zymophore Gruppe der Komplemente 62.